Manual de Ginecologia da Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia de Brasília



2ª Edição

Walquíria Quida Salles Pereira Primo
Frederico José Silva Corrêa
Jean Pierre Barguil Brasileiro
Organizadores



SGOB
Associação de Ginecologia e Obstetrícia do Distrito Federal

A ideia do Manual de Ginecologia surgiu da vocação principal da nossa sociedade: a de fornecer fontes de atualização e educação médica continuada aos ginecologistas do nosso país.

Com esse objetivo em mente e com o apoio de toda a diretoria da SGOB colocamos em frente nossa missão.

A segunda edição do Manual de Ginecologia da SGOB está pronta para ser apreciada por todos. Esperamos que gostem e aproveitem ao máximo as valiosas informações nela contidas.

Walquíria Quida Salles Pereira Primo
Frederico José Silva Corrêa
Jean Pierre Barguil Brasileiro



SGOB
Associação de Ginecologia e Obstetrícia do Distrito Federal

Agência Brasileira do ISBN
ISBN 978-85-93940-01-9



9 788593 940019

Walquíria Quida Salles Pereira Primo
Frederico José Silva Corrêa
Jean Pierre Barguil Brasileiro
(Organizadores)

Manual de Ginecologia
da Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia de Brasília

2ª Edição



Brasília 2017

Manual de Ginecologia da Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia de Brasília
Walquíria Quida Salles Pereira Primo
Frederico José Silva Corrêa
Jean Pierre Barguil Brasileiro
(Organizadores)

2ª Edição
1ª Tiragem – junho de 2017 – 1.000 exemplares

Coordenação Editorial: Luan Comunicação
Diagramação: Matheus Gomes
Revisão: Geísa Mello
Capa: Marlon Amaral

ISBN – 978-85-93940-00-2

Ficha catalográfica elaborada pela Luan Comunicação

Primo Walquíria Quida Salles Pereira, Corrêa Frederico
José Silva e Brasileiro Jean Pierre Barguil

Manual de Ginecologia da Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia de Brasília

Brasília: Editora Luan Comunicação , 2017.
704 p,; 14,8x21cm

ISBN – 978-85-93940-00-2

índice para catálogo sistemático
1. Medicina 2. Ginecologia 3. Câncer



SCN Quadra 02 Bloco D Torre A Sala 626
Centro Empresarial Liberty Mall - Asa Norte
CEP: 70.712.903 - Brasília-DF
(61) 3327 6827
www.luancomunicacao.com.br

Em memória da Dra. Isa Maria de Mello

EDITORES

Walquíria Quida Salles Pereira Primo

Professora da Faculdade de Medicina na Universidade de Brasília (UnB). Doutorado e Mestrado na UnB. Membro da Comissão Nacional de Ginecologia Oncológica da Febrasgo. Membro da Diretoria da Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia. Tesoureira da Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia de Brasília (SGOB). Presidente da Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia – Capítulo Brasília. TEGO. Presidente da SGOB 2010-2011. Presidente da Comissão Nacional de Patologia do Trato Genital Inferior da FEBRASGO 2013-2016.

Frederico José Silva Corrêa

Professor da Faculdade de Medicina na Universidade de Brasília. Mestrado pela Universidade Católica de Brasília. Professor do Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília. Supervisor da Residência em Endoscopia Ginecológica do Setor de RH - HMIB-DF. Membro da Comissão Nacional de Endometriose da FEBRASGO. Título de Habilitação em Laparoscopia - FEBRASGO. Título de Habilitação em HIsteroscopia - FEBRASGO. Título de Habilitação em Laparoscopia – SOBRACIL. Diretor científico do Centro de Reprodução Humana FertilCare.

Jean Pierre Barguil Brasileiro

Presidente da SGOB - Associação de Ginecologia e Obstetrícia do DF. Membro da comissão Nacional de Endoscopia Ginecológica da Febrasgo. Preceptor da residência médica do HMIB. Diretor Clínico do Instituto VERHUM - Vídeo Endoscopia e Reprodução Humana. Título de Especialista em Laparoscopia e Histeroscopia pela FEBRASGO. Título de Especialista em Reprodução Humana pela FEBRASGO.

Diretoria SGOB 2ª edição

Biênio 2016/2017

Presidente: Jean Pierre Barguil Brasileiro

Vice-presidente: David Barreira Gomes Sobrinho
Secretário Geral: Evaldo Trajano de Souza Silva Filho
Diretor Científico: Vinicius Medina Lopes
Tesoureiro Geral: Walquiria Quida Salles Pereira Primo
Diretor de Comunicação e Divulgação: Alysson Zanatta
Diretora de Defesa Profissional e Honorários Médicos: Cinara Costa Gusmão
Diretora de Eventos: Lucila Nagata
Diretora de Informática: Mariana Fonseca Roller
Diretora de Ações Sociais: Natália Ivet Zavattiero Tierno
Diretor de Cultura: José Domingues dos Santos Júnior

Conselho Fiscal:
Adalberto Xavier Ferro Filho
Adelino Amaral Silva
Adriana Gualda Garrido

Suplentes do conselho fiscal:
Antônio César Paes Barbosa
Leonardo Martins Campbell
Rosaly Rulli consta

Conselho Consultivo:
Carlos Portocarrero Sanchez
Alberto Carlos Moreno Zaconeta
Walquiria Quida Salles Pereira Primo
Frederico José Silva Correa
Evaldo Trajano de Souza Silva Filho

Diretoria SGOB 1ª edição

Biênio 2010/2011

AUTORES

Adalberto Xavier Ferro Filho
Bacharel em Medicina pela UnB em 1987. Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia no HRAS/SES-DF em 1989. Título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela AMB em 1991. Título de Qualificação em PTGI e Colposcopia pela ABPTGIC em 1995. Médico da Unidade de Ginecologia do Hospital de Base do DF – Ginecologia Oncológica. Corpo Clínico do Instituto de Colposcopia e Prevenção de Câncer Ginecológico de Brasília.

Adelino Amaral Silva
Médico Fundador e Diretor do Centro de Assistência em Reprodução Humana - GENESIS, Brasília, Distrito Federal. Formação em Medicina da Reprodução pelo Instituto Universitário Dexeus – Barcelona – Espanha, Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Presidente da Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida 2009-2013. Diretor Brasil da Rede Latino Americana de Reprodução Assistida.

Adilson Cunha Ferreira
Mestrado e Doutorado pela Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP. Prof. do Núcleo de Ultrassonografia, Tele-ecografia e Diagnóstico pré-natal do NERDI - Núcleo de Ensino em Radiologia e Diagnóstico por Imagem de Ribeirão Preto – SP. PhD pela University of Melbourne.

Adriana Gualda Garrido
Titulo de Habilitação em Ultrassonografia FEBRASGO/AMB. Membro da Comissão de Ultrassonografia da FEBRASGO. Membro da SBUS. Médica ultrassonografista da clínica Imagem e Vida. Médica ultrassonografista da clinica CDUS.

Adriano Bueno Tavares
Mestre e Doutor em Ginecologia e Obstetrícia – Universidade de São Paulo. Pós-Doutorado em Ciências Reprodutivas – Universidade de Utah (EUA). Professor de Medicina – Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS)/Governo do Distrito Federal. Consultor do Departamento de Reprodução Humana e Pesquisa da Organização Mundial de Saúde – OMS.

Antônio Carlos Rodrigues da Cunha
Titulo de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia-TEGO. Mestre e Doutor em ciências da saúde pela Universidade de Brasília (UnB). Professor do programa de pós graduação-Ciências da Saúde-UnB.

Antônio César Paes Barbosa
Médico Ginecologista e Obstetra. Título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Qualificação em Vídeoendoscopia Ginecológica pela FEBRASGO. *Fellow* em Reprodução Assistida pelo Instituto Dexeus – Barcelona, Espanha. Certificação em Reprodução Assistida pela Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida. Membro da Comissão de Residência Médica da FEBRASGO. Docente da Faculdade de Medicina do Uniceub – Brasília, DF. Diretor da Clínica Genesis – Centro de Assistência em Reprodução Humana – Brasília, DF.

Alysson Zanatta
Doutor em Medicina – Universidade de São Paulo. Ex-professor adjunto de Ginecologia na Universidade de Brasília.

Bruno Ramalho de Carvalho
Médico, Diretor Cientifico da BONVENA – Medicina Reprodutiva e Diretor Administrativo da Clínica Saúde da Mulher, Brasília/DF. Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela FEBRASGO. Mestre em Ciências Médicas pela FMRP/USP. Certificado de Atuação em Reprodução Assistida pela FEBRASGO/AMB.

Carla Fabbrini Marsiglio
Médica especialista em Clínica Médica pelo Hospital Governador Israel Pinheiro/ Ipsemg, Belo Horizonte – MG. Pós-graduada em Medicina Paliativa pela Casa do Cuidar. São Paulo – SP.

Carla Maria Martins da Silva
Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pelo Federação de Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia - AMB/FEBRASGO - TEGO 098/2001. Formação em Reprodução Humana pelo Serviço de Reprodução Humana do Hospital Materno Infantil de Brasília – HMIB. Médica em Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Materno Infantil de Brasília – HMIB. Coordenadora do Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher da Região Centro Sul do Distrito Federal – PAISM. Diretora da Fertil Care – Centro de Reprodução Humana, Brasília –DF.

Carlos Portocarrero Sánchez
Médico, Diretor da BONVENA – Medicina Reprodutiva, Brasília/DF. Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela FEBRASGO. Certificado de Atuação em Laparoscopia e Histeroscopia pela FEBRASGO/AMB, Ultrassonografia pelo CBR/AMB e Capacitação em Reprodução em Reprodução Assistida pela SBRA. Máster em Reprodução Humana pelo Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI-Madrid). Mestre em Ginecologia e Obstetrícia pela FMB/UNESP. Professor de Ginecologia das Faculdades Integradas da União Educacional do Planalto Central (FACIPLAC).

Carolina de Miranda Henriques Fuschino
Mastologista da Unidade de Mastologia do HBDF. Ex-preceptora do Programa de Residência Medica em Mastologia do HBDF. Presidente da Sociedade Brasileira de Mastologia – Regional DF-2014-2016.

Ceres Nunes de Resende Oyama
Mestrado e Doutorado em Ciências da Saúde – UnB. Professora adjunta da Faculdade de Medicina – UnB. Coordenadora da Unidade de Saúde da Mulher e do Ambulatório de PTGI do Hospital Universitário de Brasília –HUB/EBSERH/UnB. TEGO, Habilitação em Genitoscopia pela Associação Brasileira de PTGI e Colposcopia e Habilitação em Endoscopia Ginecológica pela FEBRASGO.

Charbele Diniz
Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pelo Hospital Materno Infantil de Brasília – HMIB. Sub-Especialista em Reprodução Assistida pelo Hospital Materno Infantil de Brasília – HMIB. TEGO 069/2014 . Título de Especialista em Endoscopia Ginecológica - AMB/Febrasgo. Membro da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana – SBRH. Membro da Sociedade Brasileira de Videocirurgia – SOBRACIL. Membro da Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia de Brasília - SGOB

Cinara Costa de Gusmão
Graduada pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN). Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) e em Reprodução Assistida pela Rede Latino-Americana de Reprodução Assistida (RED LARA). Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde - DF (FEPECS-DF). Médica Assistente do Centro de Assistência em Reprodução Humana (GENESIS) Brasília - DF.

David Barreira Gomes Sobrinho
Diretor administrativo da BONVENA – Medicina Reprodutiva, Brasília/DF. Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela FEBRASGO. Certificado de Capacitação em Reprodução Assistida pela SBRA e Atuação em Ultrassonografia pelo CBR/AMB. Mestre em Ginecologia e Obstetrícia pela FMB/UNESP.

Demétrio Antonio Gonçalves da Silva Gomes
Ginecologista do Hospital Regional de Samambaia (SES DF). Mestre em Envelhecimento pela Universidade Católica de Brasília. Doutor em Ginecologia pela USP de Ribeirão Preto. Professor. Doutor de Ginecologia da Universidade Católica de Brasília. Pesquisador da Universidade Católica de Brasília.

Érika Vieira de Souza Jordão
Especialista em ginecologia e obstetrícia pela AMB (TEGO), médica do corpo clínico e preceptora do programa de residência médica em ginecologia e obstetrícia do Hospital das Forças Armadas em Brasília (HFA). Médica assistente do centro de assistência em reprodução humana Genesis, em Brasília e do instituto de cirurgia minimamente invasiva de Brasília (InVideo).

Etelvino de Souza Trindade
Ex-presidente da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia – FEBRASGO (2011-2015). Ex-professor da Escola Superior de Ciências da Saúde – ESCS – do Distrito Federal. Membro do Conselho Consultivo da FEBRASGO. Membro do Comitê de Educação Continuada da International Society of Cervical Pathology and Colposcopy. Membro da Academia de Medicina de Brasília. Ginecologista oncológico no Instituto Verhum, em Brasília.

Evaldo Trajano de Souza Silva Filho
Titulo de Habilitação em Ultrassonografia e Medicina Fetal FEBRASGO/AMB. Membro da comissão de Perinatologia da FEBRASGO. Presidente da SBUS - regional DF. Médico ultrassonografista da clínica Imagem e Vida. Médico ultrassonografista da clinica CDUS.

Fernando Antonio de Miranda Henriques
Fundador da SBM - Capítulo de Brasília e especialista em mastologia pela SBM. Ex-Presidente da SBM-DF. Ex-Professor Assistente da Faculdade de Ciências da Saúde - UnB. Membro Titular Fundador da Sociedade Latino-Americana de Mastologia. Membro da Câmara Técnica do CRM-DF. Consultor *ad hoc* da FAP-DF.

Frederico José Silva Corrêa
Professor da Faculdade de Medicina na Universidade de Brasília. Mestrado pela Universidade Católica de Brasília. Professor do Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília. Supervisor da Residência em Endoscopia Ginecológica do Setor de RH - HMIB-DF. Membro da Comissão Nacional de Endometriose da FEBRASGO. Título de Habilitação em Laparoscopia - FEBRASGO. Título de Habilitação em HIsteroscopia - FEBRASGO. Título de Habilitação em Laparoscopia – SOBRACIL. Diretor científico do Centro de Reprodução Humana FertilCare.

Guttenberg Rodrigues Pereira Primo
Ginecologista e Obstetra da Secretaria de Saúde do Distrito Federal no Hospital Regional da Asa Norte. Pós-graduado em Bioética pela Cátedra UNESCO de Bioética na Universidade de Brasília. Pós-graduado em Saúde Pública pelo Ceub. TEGO. Qualificação em Colposcopia pela Sociedade Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior. Título de Habilitação em Ultrassonografia pela FEBRASGO. *Fellow* em mastologia na SES/DF.

Hitomi Miura Nakagava
Médica Fundadora e Diretora Técnico-científica do Centro de Assistência em Reprodução Humana - GENESIS, Brasília, Distrito Federal. Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). *Fellow* pela Tohoku University School of Medicine, Sendai - Japão. Presidente da Associação de Ginecologia e Obstetrícia de Brasília (1998/1999). Vice-presidente da Região Centro-Oeste da FEBRASGO (2009/2011). Presidente da Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida (2016/2017).

Isa Maria de Mello
Médica ginecologista titulada pela FEBRASGO (TEGO 101/1977) qualificada pela ABPTGIC. Presidente da Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia no triênio 2003 – 2005. Presidente do Comitê Científico da Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia (IFCPC) no período 2009 a 2011.

Isabella Paolilo Calazans Corrêa
Setor de Patologia do Trato Genital Inferior do Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB). Título de qualificação em Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia pela ABPTGIC (1998). Vice-presidente do Capítulo DF da ABPTGIC. Diretora do Centro de Colposcopia do Distrito Federal (CCDF). Diretora da Clínica de Colposcopia e Patologia Cervical (Colpos).

Jânio Serafim de Sousa
Diretor da Pelvi Uroginecologia e Cirurgia Ginecológica; médico efetivo da Unidade de Ginecologia Oncológica do Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF); Estádio em Endourologia e Urologia Laparoscópica pela University of California, Irvine – EUA. Especialização em Uroginecologia e Cirurgia Vaginal pela Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Jean Pierre Barguil Brasileiro
Presidente da SGOB - Associação de Ginecologia e Obstetrícia do DF. Membro da Comissão Nacional de Endoscopia Ginecológica da Febrasgo. Preceptor da residência médica do HMIB. Diretor Clínico do Instituto VERHUM - Vídeo Endoscopia e Reprodução Humana. Título de Especialista em Laparoscopia e Histeroscopia pela FEBRASGO. Título de Especialista em Reprodução Humana pela FEBRASGO.

João Serafim da Cruz Neto
Médico Efetivo da Unidade de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Regional da Ceilândia (HRC); Estádio em Endourologia e Urologia Laparoscópica pela University of California, Irvine – EUA; Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia pela Pontíficia Universidade Católica de Goiás (PUC/GO).

Joaquim Roberto Costa Lopes
Diretor clínico do Cenafert - Centro de Medicina Reprodutiva, Salvador, e Cenafert, Feira de Santana. Ex-presidente da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana (SBRH).

José Domingues dos Santos Júnior
Médico ginecologista do Adolescentro da Secretaria Estadual de Saúde do Distrito Federal. Docente da Escola Superior de Ciências da Saúde – ESCS/DF. Mestre em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. Delegado do Distrito Federal da Sociedade Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia da infância e da adolescência (SOGIA).

José Marsiglio Neto
Médico ginecologista, participante da implantação do programa de Atendimento às vítimas de Violência Sexual, em todos os hospitais da rede de atendimento, da Secretaria de Saúde do DF. Ex-colaborador junto ao Ministério da Saúde, para assessoria em Violência Sexual Ex-membro da Comissão de Violência Sexual e Interrupção da Gestação Prevista por Lei - FEBRASGO - Região Centro-Oeste.

Josenice de Araújo Silva Gomes
Preceptora da Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia do HMIB (Hospital Materno-Infantil). Diretora Clínica do Fertil Care. Título da FEBRASGO de atuação na área de Histeroscopia e Laparoscopia. TEGO 2000. Pós-graduação em Endoscopia Ginecológica do Instituto CRISPI. Pós-graduação em Reprodução Assistida do Hospital Sírio Libanês.

Larissa Maciel Ribeiro
Médica ginecologista/Reprodução Humana do HMIB/ GENESIS. Mestranda da Escola Superior de Ciências da Saúde – ESCS/DF. Preceptora da Residência Médica de Ginecologia/Obstetrícia do HMIB. Título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia e Título em Videoendoscopia Ginecológica pela Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO).

Leilane Noleto
Graduada em Medicina pela Universidade Federal do Piauí (UFPI) em 2009. Residência médica em Ginecologia e Obstetrícia, no Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB), 2010-2013. Residência médica em Reprodução Humana e Endoscopia Ginecológica no Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB), 2013- 2014. *Fellow* em Reprodução Humana e Endoscopia Ginecológica no Instituto VERHUM em 2014. TEGO e título de especialista em endoscopia ginecológica pela FEBRASGO. Compõe o corpo clínico do Instituto VERHUM e do setor de reprodução humana do HMIB.

Leonardo Martins Campbell
Especialista em ginecologia e obstetrícia e em endoscopia ginecológica pela AMB (TEGO e Endoscopia ginecológica). Mestre em Ciências da Saúde pela Faculdade de Ensino Superior em Ciências da Saúde do Distrito Federal (FEPECS), portador do título de qualificação em Colposcopia e PTGI da ABPTGIC, diretor do Instituto de Cirurgia Minimamente Invasiva de Brasília (InVideo), e do Instituto de Colposcopia de Brasília (ICB). Membro das sociedades internacional, europeia e americana de Ginecologia Oncológica (IGCS, ESGO e SGO), membro da Sociedade Europeia de Endoscopia Ginecológica.

Lívia Custódio Pereira
Mestre em Ginecologia e Obstetrícia pela Universidade de Brasília (UnB). Preceptora do Ambulatório de Moléstias Infecciosas em Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Universitário de Brasília, da UnB. TEGO e Qualificação em Colposcopia pela Sociedade Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior.

Lizandra Moura Paravidine Sasaki
Médica ginecologista e obstetra. Título de especialista em Ginecologia e Obstetrícia e Qualificação em Videoendoscopia Ginecológica pela Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Chefe da Unidade Materno-Infantil do Hospital Universitário de Brasília – Universidade de Brasília. Mestrado pela Pós-graduação de Ciências Médicas da Universidade de Brasília.

Luciana F. Potiguara A. de Sousa
Residência médica em Ginecologia e Obstetrícia pelo Hospital Materno-Infantil de Brasília. Residência em Reprodução Assistida pelo Hospital Materno-Infantil de Brasília. Título de especialista em Ginecologia e Obstetrícia - AMB/FEBRASGO - TEGO 0404/2003. Título de especialista em Endoscopia Ginecológica- AMB/FEBRASGO. Membro da Sociedade Brasileira de Videocirurgia. Membro da Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida. Membro da Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia de Brasília. Membro da FEBRASGO. Diretora Clínica da Fertilcare - Centro de Reprodução Humana.

Lucília Domingues Casulari da Motta
Ex-professora associada, Área de Obstetrícia e Ginecologia, Universidade de Brasília. Doutora em Endocrinologia e Metabologia, Università degli Studi di Milano, Itália. Ex-Editora Adjunta da Brasília Médica.

Luiz Augusto Casulari
Mestre em Clínica Médica, Universidade de Brasília. Doutorado em Endocrinologia e Metabologia, Università degli Studi di Milano, Itália. Orientador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília e do Mestrado Profissional da ESCS- SES-DF. Ex-Editor Geral da Brasília Médica.

Maria Aparecida de Queiroz Freitas Pereira
Título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia. Título de Especialista em Mastologia. Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília – UnB.

Maria Auxiliadora Madeiro Leite
Diretora do Centro de Colposcopia do Distrito Federal (CCDF). Diretora do Laboratório Citolab. Título de qualificação em Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia pela ABPTGIC (1994).

Mariana Fonseca Roller Barcelos
Título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia e Título em Videoendoscopia Ginecológica pela FEBRASGO. Diretora de Informática da Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia de Brasília (SGOB). Médica do Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB) e do Instituto VERHUM - Video Endoscopia e Reprodução Humana.

Marina Wanderley Paes Barbosa
Médica Assistente do Centro de Assistência em Reprodução Humana - GENESIS, Brasília, Distrito Federal. Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Especialização em Reprodução Humana no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HC-FMRP-USP). Mestranda em Tocoginecologia pela FMRP-USP.

Miriam da Silva Wanderley
Profa. Adjunta de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. Mestre e Doutora em Tocoginecologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Membro da Comissão de Ensino e Avaliação da FEBRASGO.

Natalia Ivet Zavattiero Tierno
Diretora de Ações Sociais da SBOG - Associação de Ginecologia e Obstetrícia do DF. Preceptora do programa de Reprodução Humana do HMIB – Hospital Materno Infantil de Brasília. Delegada da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana (SBRH). Médica do Insituto VERHUM - Video Endoscopia e Reprodução Humana.

Natália Paes Barbosa Valadares
Médica Ginecologista e Obstetra. Título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO).

Patrícia da Cunha Cavalcanti Alarcão
Residente R3 de Ginecologia Obstetricia da SES-DF (HRAN).

Paulo Arlindo Polcheira
Diretor da Pelvi Uroginecologia e Cirurgia Ginecológica; Chefe da Unidade de Ginecologia Oncológica do Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF) no período de 2009 a 2013; Especialização em Uroginecologia pelo Departamento de Urologia do Lahey Hospital and Medical Center, Burlington – EUA.

Paulo Roberto da Cunha Cavalcanti
Doutorando em Psicologia do comportamento da UnB. Psicólogo, Especialista em Terapia Sexual, professor de Processos Cognitivos do CEUB.

Priscila Morais Galvão Souza
Graduada pela Universidade de Brasília. Residência médica em Ginecologia e Obstetrícia pelo Hospital Universitário de Brasília. Título de especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela FEBRASGO. Médica assistente da Unidade de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Regional de Ceilândia. Médica assistente do Centro de Reprodução Humana FertilCare.

Rafaela Ferreira Miziara
Médica graduada pela Escola Superior de Ciências da Saúde (2012). Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia no Hospital Materno-Infantil de Brasília. Título de qualificação em Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia pela ABPTGIC (2015). Médica Assistente no Centro de Colposcopia do Distrito Federal (CCDF). Médica Assistente na Clínica de Colposcopia e Patologia Cervical (Colpos).

Renata Carlos Ferreira
Especialista em ginecologia e obstetrícia pela AMB (TEGO), membro do serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Regional de Taguatinga (HRT), Distrito Federal; portadora do título de qualificação em Colposcopia e PTGI da ABPTGIC; estádio em patologia do trato genital inferior pela UNIFESP, diretora do Instituto de Colposcopia de Brasília (ICB).

Ricardo Barbosa Alves
Médico responsável pelo Setor de Uroginecologia e Cirurgia Vaginal do Hospital Materno-Infantil de Brasília (HMIB). Uroginecologista da Pelvi Uroginecologia e Cirurgia Ginecológica; Especialização em Uroginecologia e Cirurgia Vaginal no Hospital Pérola Byington em São Paulo – SP. Título de Urodinâmica e Uretrocistoscopia em Ginecologia – FEBRASGO.

Rosaly Rulli Costa
Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela FEBRASGO. Especialização em Fertilização Assistida pela Universidade de Milão, Itália. Coordenadora do Serviço de Reprodução Humana do Hospital Materno Infantil de Brasília – HMIB, Brasília, DF. Diretora do Centro de Ensino e Pesquisa em Reprodução Assistida - CEPRA/HMIB.

Rubens Ricardo Brito Coimbra
Ginecologista e Obstetra, com Especialização em Reprodução Humana, TEGO 2000, Título da FEBRASGO de atuação na área de Laparoscopia, Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília. Coordenador de Saúde da Presidência da República. Médico Ginecologista e Obstetra da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal - Hospital Regional de Planaltina. Membro da Academia Brasileira de Medicina Militar.

Selma Silva Araújo
Médica, formada pela Universidade Federal de Juiz de Fora - MG. Título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia. Título de Especialista em Mastologia. Trabalhou na Unidade de Mastologia do Hospital de Base do Distrito Federal até novembro de 2010. Atualmente trabalha em clínica privada.

Sônia Maria Ferri Gallina
Coordenadora de Ações Programáticas do Câncer Ginecológico da Secretaria de Saúde do DF. Médica ginecologista da Oncologia do Grupo do Hospital Santa Lúcia. Ginecologista oncológica do Hospital de Base do DF.

Sylvia Maria Oliveira da Cunha Cavalcanti
Ginecologista, Mestre em Saúde Materno-infantil, Professora da Faculdade de Medicina do CEUB. Ex-secretária Geral da Federação Latino Americanos de Sexologia e Educação Sexual. Presidente da Comissão Nacional de Sexologia da FEBRASGO.

Valéria Leal Mathias
Graduada em medicina pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) em 1997. Residência médica em ginecologia e obstetrícia, no Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB), 1998- 2000. Residência médica em Mastologia, no Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF), 2000-2001. Residência médica em reprodução humana, no Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB), 2001- 2002. TEGO em 2002, Febrasgo e certificado de atuação na área de endoscopia ginecológica, conferido em 2003 pela Febrasgo. Médica do Instituto Verhum. Preceptora do programa de residência médica do Hospital Materno-Infantil.

Victor Edgard Tavares Sousa
Mestre em Biologia Molecular pela Universidade de Brasília. Especialista em Saúde. Biólogo da Secretaria de Saúde do DF. Embriologista do CEPRA/HMIB.

Vinícius Medina Lopes
Diretor clínico do Instituto VERHUM - Videoendoscopia e Reprodução Humana. Diretor científico da Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia de Brasília (SGOB). Presidente dos delegados da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana (SBRH). Mestrado pela Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Walquíria Quida Salles Pereira Primo
Professora da Faculdade de Medicina na Universidade de Brasília (UnB). Doutorado e Mestrado na UnB. Membro da Comissão Nacional de Ginecologia Oncológica da FEBRASGO. Membro da Diretoria da Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia. Tesoureira da Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia de Brasília (SGOB). Presidente da Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia – Capítulo Brasília. TEGO. Título de Habilitação em Laparoscopia - FEBRASGO. Título de Habilitação em Histeroscopia - FEBRASGO. Presidente da SGOB 2010-2011. Presidente da Comissão Nacional de Patologia do Trato Genital Inferior da FEBRASGO 2013-2016.

PREFÁCIO

O Manual de Ginecologia da Associação de Ginecologia e Obstetrícia de Brasília – SGOB – começou como um projeto da Diretoria, capitaneado pelo Dr. Frederico José da Silva Correa e pela Dra. Walquíria Quida Salles Pereira Primo, e foi disponibilizado aos médicos no ano de 2011. Com o sucesso e o rápido esgotamento do livro, e após cinco anos, eis aqui a segunda edição atualizada e com novos capítulos.

A definição pela elaboração desta edição foi discutida pelo grupo que participa das reuniões da atual Diretoria da SGOB, e teve como motivação duas constatações: a primeira foi a grande aceitação da primeira edição e a segunda, a percepção de que o avanço dos conhecimentos, o aperfeiçoamento e a introdução de novas tecnologias impunha a atualização. Ambos os aspectos se alinham às finalidades estatutárias da SGOB, no que tange à reciclagem e à transmissão de conhecimentos aos associados, derivando para todos os tocoginecologistas.

A segunda edição do Manual segue a mesma lógica da primeira edição, com estruturação similar dos conteúdos. O objetivo é a exposição dos temas de forma resumida, privilegiando a clareza e priorizando os grandes temas relacionados ao exercício da ginecologia; tudo contido em 48 capítulos.

Muitos autores que colaboraram na primeira edição continuaram responsáveis pela atualização dos mesmos capítulos que haviam escrito anteriormente. Mas outros temas e também outros autores foram incluídos. Na leitura dos capítulos ficam claros o compromisso, a dedicação e o empenho de todos os colaboradores para a construção do novo Manual. A redação é aprimorada e resulta em um trabalho de excelência, trazendo para os leitores o que existe de mais recente nas fronteiras das pesquisas e do conhecimento.

Ao ser convidado para prefaciar esta segunda edição do Manual de Ginecologia da SGOB, declaro que me senti muito honrado com o prestígio delegado pelos editores, Dr. Frederico, Dr. Jean Pierre e Dra. Walquíria. Ao mesmo tempo manifesto meu orgulho por estar por tanto tempo na SGOB; por participar da convivência sadia, voltada para o bem comum da Ginecologia e Obstetrícia do Distrito Federal; e por ter tido a oportunidade de conviver com grandes mestres da tocoginecologia do Distrito Federal que me ensinaram e com quem colaborei. Com todos aprendi a ciência e a vida. A todos declaro meu preito de gratidão e respeito. Aos que já se foram, acrescento minha saudade.

A publicação deste Manual refaz marcos da SGOB. A generosidade e o comprometimento associativo para a causa maior que motiva a todos nós, que é a saúde da mulher, permite-nos usufruir a gratidão prazerosa; guia-nos no exercício da profissão; e nos mantém e fortalece como inspiração para continuar na mesma trilha que realizou a história e rege a grandeza da medicina: cuidar, aliviar sofrimentos, abrir perspectivas de esperança e, se possível, curar.

Por fim, o objetivo deste livro é oferecer apoio na assistência à paciente e ser fonte de consulta rápida para todos os ginecologistas e obstetras.

Etelvino de Souza Trindade

APRESENTAÇÃO

É com imensa satisfação que apresentamos 2ª edição do Manual de Ginecologia da Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia de Brasília - SGOB. O fruto de um projeto idealizado inicialmente há cerca de 8 anos pela diretoria da sociedade e acaba de chegar em nossas mãos. Como toda criação, foi preciso passar pelo processo de germinação, desenvolvimento e amadurecimento até ser colhido e desfrutado. Felizmente este momento chegou.

A ideia do Manual de Ginecologia surgiu da vocação principal da nossa sociedade - a de fornecer fontes de atualização e educação médica continuada aos ginecologistas do nosso país. Com esse objetivo em mente e com o apoio de toda a diretoria da SGOB, colocamos em frente nossa missão. Escolhemos os principais temas da especialidade, que foram divididos em 48 capítulos. Convidamos cuidadosamente os mais destacados profissionais da ginecologia do Distrito Federal para escrevê-los, com a certeza de que produziríamos um belo livro.

O resultado não poderia ter sido diferente. Os autores convidados aceitaram com entusiasmo a empreitada de atualizar seus capítulos e, com certeza, dedicaram-se a trazer o que há de mais atual e de forma didática em cada tema abordado. Cada um se responsabilizou pela elaboração do conteúdo do capítulo, de forma a facilitar o trabalho dos editores.

Agradecemos a todos que compartilharam deste projeto e que de alguma forma contribuíram para sua concretização. Em especial, agradecemos aos autores dos capítulos que receberam a ideia de braços abertos e a toda a diretoria da SGOB, sem a qual não poderíamos concretizar este projeto.

O passo foi dado. O segundo Manual de Ginecologia da SGOB está pronto para ser apreciado por todos. Temos a certeza do dever cumprido. Esperamos que todos gostem e aproveitem ao máximo as informações valiosas contidas no livro.

Um grande abraço,

Walquíria Quida Salles Pereira Primo
Frederico José Silva Corrêa
Jean Pierre Barguil Brasileiro

Sumário

Pág.



AMENORREIA

Miriam da Silva Wanderley

Ausência transitória ou permanente dos ciclos menstruais. Entre as diversas causas que devem ser adequadamente investigadas, não se pode esquecer as fisiológicas

01 Amenorreia

Miriam da Silva Wanderley

CONCEITO

É a ausência ou cessação anormal das menstruações no período reprodutivo.

Observação: uma vez que o ciclo menstrual é suscetível a influências externas, a ausência de um ciclo de forma esporádica dificilmente traduz-se em alguma condição clínica patológica. No entanto, deverá ser avaliada caso a caso.

Classificação:
A amenorreia poderá ser transitória, intermitente ou permanente, e é classificada como primária ou secundária.

Observação: a gestação e o período de lactação são considerados como amenorreia fisiológica.

AMENORREIA SECUNDÁRIA

Definição:
É a ausência de menstruação por mais de 3 (três) ciclos naquelas pacientes que anteriormente ciclavam de forma regular e por mais de 6 (seis) meses naquelas cujos ciclos eram irregulares[1].

Etiologia:
Inicialmente a gravidez deverá ser excluída; após o que se procederá a avaliação dos níveis de controle do ciclo menstrual, a saber, útero, ovário, hipófise e hipotálamo.

- Causas Uterinas

Estenose cervical iatrogênica
Poderá ser causada por procedimento instrumentalizado no colo do útero tal como dilatação, curetagem, cauterização e biópsias ou radioterapia local.

- Infecção endometrial
Exemplo: tuberculose
- Sinéquia uterina ou Síndrome de Asherman

Geralmente é secundária à infecção endometrial ou à hemorragia pós-parto ou pós-aborto, seguido por dilatação e curetagem vigorosa.

- Causas Ovarianas

Falência ovariana prematura

Ocorre quando há depleção dos oócitos antes dos 40 anos de idade. Pode ser autoimune, associada a anormalidades cromossômicas como perda de uma pequena porção do cromossomo X ou portadora da pré-mutação do X frágil, translocação autossômica do cromossomo X e variantes da Síndrome de Turner como mosaicos 45,X/46,XX, secundária à quimioterapia ou radioterapia, ou mesmo idiopática. A Síndrome de Down também parece estar associada à falência ovariana prematura[2] (vide capítulo específico).

Além disso, não se pode esquecer a Síndrome dos Ovários Resistentes ou Síndrome de Savage como causa de amenorreia.

A ausência de *feedback* negativo do estradiol e das inibinas A e B sobre a hipófise e o hipotálamo leva a um aumento das concentrações de FSH, o que a distingue da amenorreia hipotalâmica, onde as concentrações deste hormônio são normais ou baixas.

Tumores ovarianos

- Causas Hipofisárias

Tumores funcionantes (secretores de ACTH, GH, TSH, FSH, LH, prolactina) e não funcionantes

Mutações no receptor para FSH e/ou LH

Carcinoma metastático

Lesões expansivas intrasselares e parasselares. Exemplos: Síndrome da Sela Vazia; aneurisma arterial

Doenças inflamatórias infiltrativas. Exemplo: sarcoidose; hemocromatose

Traumatismo

Irradiação

Necrose. Exemplo: Síndrome de Sheehan; panhipopituitarismo.

- Causas Hipotalâmicas

Funcional

É conhecida clinicamente pelo nome genérico de Amenorreia hipotalâmica. No entanto, muitos fatores podem contribuir para o seu aparecimento, tais como a anorexia nervosa, bulimia, atividades físicas exageradas, estresse, subnutrição, perda de peso acentuada, dietas restritivas.

Nesses casos há liberação anormal de GnRH hipotalâmico, levando à diminuição da secreção pulsátil de gonadotrofinas, ausência do pico de LH e de desenvolvimento folicular adequado, com consequente deficiência estrogênica. Também pode ser observado aumento da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e diminuição da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide[3].

Tumores.

Exemplos: craniofaringioma, germinoma, hamartoma, tumor do seio endodérmico, carcinoma metastático.

Traumatismo

Irradiação

Infecção

Exemplos: tuberculose, sarcoidose, sífilis, meningite/encefalite

- Outras

Síndrome dos Ovários Policísticos (vide capítulo específico)

Alterações adrenais

Hiperplasia adrenal congênita de início tardio

É uma das mais comuns desordens autossômicas recessivas, ocorrendo aproximadamente em um a cada 100 indivíduos. Há uma grande variabilidade fenotípica, dependendo da severidade da mutação, sendo que a mais comumente observada é a deficiência da enzima 21-hidroxilase[4].

Síndrome de Cushing

Alterações tireoidianas

Hipotireoidismo

Hipertireoidismo

Hiperprolactinemia (Vide capítulo específico)

Os níveis de prolactina podem

estar elevados secundariamente ao uso de medicações, presença de micro ou macroadenomas hipofisários, hipotireoidismo ou tumoração que comprometa a inibição hipotalâmica normal[1].

Doenças crônicas debilitantes
Exemplos: renal, hepática, pulmonar, cardíaca, infecciosa.

Observações: A pseudociese também deverá ser lembrada como possível causa de amenorreia.
- Aproximadamente 40% das pacientes com doença celíaca não tratada apresentam alterações menstruais, incluindo a amenorreia, além de outros problemas reprodutivos como infertilidade, perdas fetais e complicações na gravidez[5].

Diagnóstico

- Anamnese

Entre outros, deverá ser pesquisada história de:

- padrão da ciclicidade menstrual;

Observação: Embora seja normal que as primeiras menstruações após a menarca sejam irregulares, o intervalo entre elas não costuma encontrar os critérios diagnósticos de amenorreia secundária.

- atividade sexual sem uso de contraceptivos;

- estresse severo recente, mudança rápida de peso, dietas, exercícios físicos, doenças sistêmicas crônicas, alterações comportamentais;

- excesso de androgênios, como acne, hirsutismo, alopécia e/ou outros sinais de virilização;

- uso de drogas ilícitas;

- uso de medicações – Exemplo: metoclopramida, antipsicóticos, opióides, antidepressivos, anti-histamínicos, anti-hipertensivos;

- uso de medicações e fórmulas ditas “naturais”, que muitas vezes apresentam em sua formulação diuréticos, laxantes, hormônios, ansiolíticos, anfetaminas etc;

- uso de medicação hormonal – Verificar início ou interrupção recente de anticoncepcionais, drogas androgênicas como danazol, altas doses de progestogênios como acetato de medroxiprogesterona injetável etc;

- cefaleia, distúrbios de campo visual;

- galactorreia;

- sintomas de deficiência estrogênica como fogachos, secura vaginal, alterações no sono e libido etc;

Observação: Apesar de as pacientes com amenorreia hipotalâmica apresentarem redução nas concentrações de estrogênio, semelhantes, às vezes, às daquelas com falência ovariana prematura, aquelas usualmente não apresentam estes sintomas acima.

- sangramento profuso pós-parto ou pós-aborto, transfusão de sangue ou quaisquer outras intercorrências obstétricas graves, ausência de lactação;

- dilatação e curetagem uterina;

- endometrite ou outra infecção genital;

- antecedentes de traumas, infecções, cirurgias, quimioterapia ou radioterapia;

- história familiar de falência ovariana prematura, retardo mental, consanguinidade;

- Exame físico

- avaliar peso, altura e Índice de Massa Corporal (IMC);

Observação: Índice de Massa Corporal abaixo ou acima da normalidade costumam cursar com algum tipo de distúrbio menstrual, podendo chegar até a amenorreia.

- avaliar a presença de galactorreia, acne, acantose nigricans, hirsutismo (classificar de acordo com os critérios de Ferriman e Gallwey)[6];

- observar possíveis sinais de virilização;

- exame físico geral, incluindo palpação de tireoide, e ginecológico completo, além de direcionado conforme a hipótese diagnóstica.

- procurar por hipertensão arterial, estrias vinhosas, obesidade central, excesso de gordura entre os ombros e acima das clavículas e fraqueza muscular proximal, entre outras alterações, na suspeita de Síndrome de Cushing.

- Exames complementares

Exames laboratoriais

- Deve-se descartar gravidez, e um β HCG poderá ser solicitado.

- A investigação inicial mínima deve contar com dosagem de prolactina, TSH e FSH para descartar hiperprolactinemia, doença tireoidiana e falência ovariana prematura, respectivamente.

Observação: Os níveis de gonadotrofinas podem flutuar bastante até que ocorra a depleção total dos ovócitos. Dessa forma, tendo em vista essa grande flutuação, uma única dosagem de FSH tem baixa acurácia para diagnosticar a falência ovariana definitiva[7].

- Se houver sinais de hiperandrogenismo, dosagens de T (testosterona) e SDHEA (sulfato de dehidroepiandrosterona) também deverão ser solicitados.

- Solicitar dosagem de 17-hidroxi-progesterona para confirmar o diagnóstico de hiperplasia adrenal congênita de início tardio. Nos casos duvidosos, solicitar o Teste do ACTH.

- Quando for observado FSH elevado, pesquisa de doenças autoimunes e avaliação de autoanticorpos poderão ser solicitadas. Em pacientes com menos de 30 anos é recomendável cariótipo, a fim de descartar alterações cromossômicas ou a presença de um cromossomo Y oculto, que está associado com elevado risco de tumores gonadais[7].

Observações: Embora a amenorreia hipotalâmica indique que os níveis de estradiol plasmático deveriam estar baixos, isso nem sempre ocorre, e as suas concentrações tendem a flutuar bastante. Dessa forma, a duração da amenorreia e o quadro clínico observado são mais importantes que a do-

sagem do esteroide em questão, que na maioria das vezes não auxilia na distinção entre as diversas possíveis causas de amenorreia secundária[7].

- Não há consenso sobre a realização do teste da progesterona, que teoricamente poderia caracterizar uma produção estrogênica endógena adequada, uma vez que ele cursa com até 20% de resultados falso-positivos e até 40% de falso-negativos[7]. E tem sido observado que o sangramento por deprivação apresenta baixa sensibilidade e especificidade em predizer a função ovariana (baixa correlação com o status estrogênico endógeno)[1,7].

- Exames de imagem

- Ultrassom transvaginal ou pélvico, conforme vida sexual ativa ou não, auxilia no diagnóstico de síndrome dos ovários policísticos e síndrome de Asherman, entre outras patologias.

- A continuação da investigação diagnóstica dependerá dos resultados iniciais, podendo ser necessária a realização de ressonância magnética para caracterizar tumores ovarianos, adrenais ou do sistema nervoso central. A realização de exames de imagem também poderá ser necessária nos casos de hipogonadismo hipogonadotrófico sem causa clínica definida, ou de sintomas tais como alteração de campo visual e cefaleia e exames laboratoriais normais.

Tratamento

Deverá, sempre que possível, ser dirigido à correção da patologia subjacente, além de prevenir possíveis complicações como por exemplo hiperplasia endometrial nos casos de síndrome dos ovários policísticos, ou osteoporose no hipoestrogenismo, e auxiliar a paciente a obter uma gravidez, se este for o seu desejo.

- Estenose iatrogênica do colo do útero
Proceder à dilatação

- Síndrome de Asherman
Histeroscopia para lise das aderências, seguida pela colocação de DIU. Posteriormente avaliar a necessidade de administração de estrogênio e progesterona.

- Hiperprolactinemia, síndrome dos ovários policísticos, falência ovariana prematura (Vide capítulos específicos)

- Tumores e doenças inflamatórias/infiltrativas do SNC

Tratamentos específicos. Importante o acompanhamento multiprofissional dessas pacientes.

- Síndrome de Sheehan e Panhipopituitarismo
Reposição de todos os déficits hormonais.

- Doenças crônicas debilitantes, alterações tireoidianas e adrenais
Tratamentos específicos. Seguimento clínico concomitante pelo ginecologista e especialista da área em questão.

- Amenorreia hipotalâmica

O seu tratamento pode envolver reabilitação nutricional, com ganho de peso adequado, diminuição na intensidade dos exercícios, resolução do estresse emocional e/ou condição física que induziram a amenorreia.

É recomendável o acompanhamento multidisciplinar destas pacientes, incluindo educação nutricional e tratamento psicológico. A necessidade de reposição hormonal com estrogênio e progesterona cíclicas ou anticoncepção hormonal combinada deverá ser avaliada caso a caso.

AMENORREIA PRIMÁRIA

Definição:
É a ausência de menstruação aos 15 anos de idade com desenvolvimento normal dos caracteres sexuais secundários; ou ausência de desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e de menstruação até os 13 anos de idade.
Observação: Também tem sido considerada naqueles casos em que, cinco anos após o início do desenvolvimento mamário, que começou antes dos 10 anos de idade, a menarca ainda não ocorreu[7].

Etiologia:
Em aproximadamente mais da metade dos casos, a amenorreia primária geralmente é causada por anormalidades anatômicas ou genéticas, como a disgenesia gonadal, por exemplo[8]. Além disso, também se podem apontar as causas hipotalâmicas e hipofisárias.
Observação: Não se pode esquecer que praticamente todas as causas de amenorreia secundária também podem ser responsáveis pela amenorreia primária.

- Anormalidades anatômicas (canaliculares)

Hímen imperfurado
Pode estar associada a dor pélvica cíclica, inicialmente, e massa perirretal (hematocolpo), podendo chegar até hematométrio e hematossalpinge em casos mais prolongados e severos.

Septo vaginal transverso
A presença de um ou mais septos transversais, em qualquer ponto da vagina (do anel himenal até a cérvice) pode levar a um quadro semelhante ao do hímen imperfurado.

Estenose congênita do colo de útero
Agenesia isolada do colo de útero
Hipoplasia ou aplasia congênita do endométrio

Agenesia vaginal, também conhecida como agenesia mülleriana ou Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser

A alteração, cuja etiologia ainda não é conhecida, ocorre devido a agenesia ou hipoplasia dos ductos de Müller.

Pode haver ausência congênita da vagina e do útero, ou agenesia vaginal com graus variáveis de desenvolvimento uterino, podendo ser observado, inclusive, útero rudimentar com endométrio funcionante. As pacientes apresentam cariótipo XX e perfil hormonal normal.

Os principais diagnósticos diferenciais são: septo vaginal transverso

baixo, hímen imperfurado, agenesia isolada do colo ou da vagina, insensibilidade androgênica e deficiência da 17-hidroxilase[9].

Observação: Deve-se lembrar de que a agenesia mülleriana está geralmente associada a malformações urogenitais, tais como agenesia renal unilateral, rim pélvico, rim em ferradura, hidronefrose e duplicação ureteral.

Deficiências enzimáticas ou alterações nos receptores hormonais

Insensibilidade androgênica completa

É uma alteração cromossômica recessiva ligada ao cromossomo X, onde indivíduos XY são resistentes à testosterona devido a um defeito no receptor androgênico. Dessa forma, não desenvolvem os caracteres sexuais masculinos que dependem da atuação deste hormônio, e a genitália externa é feminina. Os testículos podem estar intra-abdominais ou ser palpados na região de grandes lábios ou inguinal, e como produzem o MIF (fator inibidor mülleriano), haverá regressão das trompas, útero e terço superior da vagina. Na puberdade ocorre o desenvolvimento mamário, mas os pelos pubianos e axilares são escassos ou ausentes[9].

A diferenciação da Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser se dá pela concentração elevada de testosterona sérica e pelo cariótipo XY, que é encontrado na insensibilidade androgênica[9].

Observação: Podem ocorrer graus variáveis de sensibilização androgênica receptorial, que se traduzirão em distintas apresentações clínicas.

Deficiência da enzima 5 α redutase

Ao nascimento, estes indivíduos 46 XY podem apresentar genitália ambígua ou feminina. Na puberdade, como não há conversão adequada de testosterona em DHT (dihidrotestosterona), não haverá adequada masculinização. No entanto, ocorrerão normalmente as modificações que dependem da testosterona, tais como aumento da massa muscular, engrossamento da voz e distribuição e aumento dos pelos.

Deficiência da 17 α hidroxilase (CYP 17)

Trata-se de uma disfunção rara, que pode afetar tanto indivíduos 46 XX como 46 XY. Esta enzima tem atividade tanto da 17-hidroxilase como da 17,20 liase. Dessa forma, há alterações na produção de esteroides sexuais adrenais e gonadais, e os indivíduos apresentam fenótipo feminino e hipertensão, devido ao excesso de mineralocorticoides, ausência de desenvolvimento puberal e genitália externa feminina (se for 46 XX) ou com desenvolvimento incompleto (se for 46 XY)[9].

- Ausência do fator determinante do testículo ou Síndrome de Ullrich-Turner.

Há deleção ou mutação no gene do fator determinante do testículo, localizado no braço curto do cromossomo Y. Assim, esses indivíduos 46 XY, como não desenvolvem o testí-

culo e, por conseguinte, não produzem testosterona, nem o MIF, apresentarão feminização da genitália externa e interna e falência gonadal primária[10].

- Causas Ovarianas

Disgenesia gonadal

Pode ocorrer quando de cariótipos normais (46, XX ou 46, XY) ou em uma variedade de cariótipos anormais, sendo o mais comum 45, X0 (Síndrome de Turner).

Agenesia gonadal

Deficiência enzimática

Deficiência da 17 α hidroxilase

Deficiência da 17, 20 liase

Deficiência da aromatase

Falência ovariana prematura

Observação: A falência ovariana prematura pode ocorrer em qualquer idade, mesmo intraútero, quando resulta em agenesia ou disgenesia gonadal.

- Causas Hipofisárias

Mesmas relacionadas à amenorreia secundária.

- Causas Hipotalâmicas

Puberdade tardia constitucional

Funcional

Anteriormente observada principalmente em mulheres jovens, tem sido descrita em faixas etárias cada vez menores devido a modificações comportamentais e pressões sociais que indicam um padrão físico de beleza a ser seguido nas sociedades ocidentais.

Deficiência congênita de GnRH

É rara e congênita, sendo chamada de Síndrome de Kallmann quando o hipogonadismo hipogonadotrófico é associado à anosmia. Estas mulheres apresentam concentrações pré puberais de gonadotrofinas devido a ausência de GnRH hipotalâmico.

Outras causas hipotalâmicas

Tumores, traumatismo, irradiação e infecção.

- Outras

Mesmas relacionadas à amenorreia secundária.

Diagnóstico

- Anamnese

Deve-se pesquisar:

- época do desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários;
- estirão do crescimento;
- história familiar de puberdade tardia ou mesmo ausente;
- baixa estatura familiar;
- virilização;
- história de estresse recente, dietas, exercícios físicos, alterações no peso corporal, alterações comportamentais, doenças sistêmicas;
- uso de drogas ilícitas;
- uso de medicações, como por exemplo metoclopramida e antipsicóticos que podem aumentar as concentrações séricas de prolactina;
- presença de cefaleia, distúrbios do campo visual, fadiga etc;
- sensibilidade a odores, como perfumes e café;
- galactorreia;
- dor pélvica/abdominal, cíclica ou não;

- história familiar de anomalias genéticas;
- consanguinidade;
- antecedentes de trauma, infecções, cirurgias, quimioterapia ou radioterapia;
- possíveis condições clínicas diagnosticadas no período neonatal e infância.

- Exame físico

- avaliação do desenvolvimento das mamas e pelos pubianos pelos critérios de Marshall e Tanner11;
- avaliação cuidadosa da genitália externa - observar possíveis sinais de virilização;
- avaliar se hímen e vagina pérvios, comprimento da vagina, presença de hérnia inguinal ou massas anexiais palpáveis;
- um dos passos mais importantes é avaliar a presença de colo, útero e ovários pelo exame físico e ultrassonografia;
- presença de hirsutismo, acne, mudança de voz, aumento de massa muscular;
- fenótipo de Turner tais como baixa estatura, pescoço alado, implantação baixa de cabelos etc;
- avaliar peso, altura, índice de massa corporal e envergadura;

- Exames complementares

Três são os aspectos que auxiliarão de forma mais eficiente na definição dos exames a serem solicitados e no estabelecimento do diagnóstico etiológico da amenorreia primária:

- presença ou não de desenvolvimento mamário
- presença ou não de útero
- concentração de FSH

- Ausência de desenvolvimento mamário e FSH elevado

Provável disgenesia gonadal. O cariótipo deverá ser solicitado. Importante investigar possíveis malformações (exemplo: do trato urinário, cardíacas), além de possíveis doenças associadas como hipotireoidismo e diabetes.

- Útero ausente e FSH normal

Diagnósticos prováveis: insensibilidade androgênica ou agenesia mülleriana. Deve-se solicitar cariótipo e dosagem de testosterona sérica para diferenciação diagnóstica.

A concentração de testosterona está elevada na insensibilidade androgência e normal na agenesia mülleriana.

-Estruturas müllerianas normais e ausência de alterações canaliculares

- com FSH elevado

Indica falência ovariana primária (disgenesia gonadal). Solicitar cariótipo, avaliar doenças autoimunes.

- com FSH normal ou baixo e desenvolvimento mamário

Sugere amenorreia hipotalâmica funcional, tumores, trauma, irradiação ou infecção no SNC, hiperprolactinemia.

Deve-se solicitar prolactina, TSH, ressonância magnética de crânio e/ou de sela túrcica.

Observação: se houver sinais de hiperandrogenismo, devem ser solicitados

testosterona e SDHEA.

- com FSH baixo e ausência de caracteres sexuais secundários
Pode indicar deficiência congênita de GnRH, alterações no receptor para FSH e/ou LH hipofisário.

Tratamento
Será direcionado à correção da causa específica, sempre que possível, e à prevenção de possíveis sequelas.

- Hímen imperfurado
Incisão na membrana himenal a fim de possibilitar a drenagem do sangue menstrual retido.

- Septo vaginal transverso. Ressecção cirúrgica.

- Estenose congênita do colo do útero. Dilatação.

- Agenesia mülleriana

Coitos regulares ou o uso de dilatadores podem promover a formação de um canal vaginal, dispensando a necessidade de cirurgia. Deverá sempre haver uma discussão esclarecedora com a paciente e/ou casal, uma vez que o processo é lento e requer paciência.

Deve-se considerar também a realização de neovaginoplastia após o início da atividade sexual, ou imediatamente antes.

- Hiperprolactinemia, síndrome dos ovários policísticos (vide capítulos específicos).

- Síndrome de Kallmann

Deverá ser levado em consideração o desejo ou não de gravidez. Caso seja esta a situação, deverá ser realizada a reposição com estrogênio e progesterona. Sempre deverão ser discutidos claramente com a paciente os riscos e benefícios desta terapia à luz dos mais recentes estudos.

Para aquelas que desejam gestar, atualmente estão disponíveis vários esquemas para indução de ovulação e possíveis técnicas de reprodução assistida (vide capítulos específicos).

- Disgenesia gonadal

Deverá haver acompanhamento multidisciplinar.

A gonadectomia está indicada quando houver a presença do cromossomo Y, devido ao risco de malignização. No caso de disgenesia gonadal com cariótipo 46,XX não é necessária a remoção cirúrgica das gônadas, a não ser nos casos em que houver sinais de virilização

O tratamento hormonal com estrogênio e progesterona está indicado tanto para a promoção, desenvolvimento e manutenção dos caracteres sexuais secundários, como para a prevenção de alterações clínicas (exemplo: osteoporose).

- Outras causas, já discutidas na amenorreia secundária.

Referências

1. Klein DA; Poth MA. Amenorrhea: an approach to diagnosis and management. Am Fam Physician. 2013;87:781.
2. Schupf N, Zigman W, Kapell D, Lee JH, Kline J, Levin B. Early menopause in women with Down´s syndrome. J Intellect Disabil Res. 1997;41:264.
3. Gordon CM. Clinical practice. Functional hypothalamic amenorrhea. N Engl J Med 2010;363:365.
4. Fourman LT; Fazeli PK. Neuroendocrine causes of amenorrhea- an update. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:812.
5. Molteni, N, Bardella, MT, Bianchi, PA. Obstetric and gynecological problems in women with untreated celiac sprue. J Clin Gastroenterol 1990; 12:37.
6. Ferriman, D; Gallwey, FD. Clinical assessment of body hair growth in women. J Clin Endocrinol Metab 1961; 21:1440.
7. The Practice Commitee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. Fertil Steril 2008; 90: S219.
8. Reindollar, RH; Byrd, JR; McDonough, PG. Delayed sexual development: a study of 252 patients. Am J Obstet Gynecol 1981; 140:371.
9. Commitee Opinion nº 562 of The American College of Obstetricians and Gynecologists. Müllerian Agenesis: Diagnosis, Management, and Treatment. Obstet Gynecol 2013; 121: 1134.
10. Blagowidow, N; Page, DC; Huff, D; Mennuti, MT. Ullrich- Turner syndrome in an XY female fetus with deletion of the sex-determining portion of the Y chromosome. Am J Med Genet 1989; 25:191.
11. Marshall, WA; Tanner, JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child 1969; 44:291.
12. Motta, LDC; Wanderley, MS. Fundamentos em reprodução humana. Editora UnB, 1997.
13. Welt, CK, Barbieri, R. Evaluation and management of primary amenorrhea. Uptodate [internet] 2016 [acesso 28 jul 2016]. Disponível em: www.uptodate.com.
14. Welt, CK, Barbieri, R. Evaluation and management of secondary amenorrhea. Uptodate [internet] 2016 [acesso 28 jul 2016]. Disponível em: www.uptodate.com.



SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

Carlos Portocarrero Sánchez
David Barreira Gomes Sobrinho
Bruno Ramalho de Carvalho

Tratamento destaca cuidados com o controle do peso corporal da paciente. Caberá a ela, como corresponsável, adotar as medidas específicas para corrigir as alterações identificadas

02 Síndrome dos ovários policísticos

Carlos Portocarrero Sánchez
David Barreira Gomes Sobrinho
Bruno Ramalho de Carvalho

INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP), anovulação crônica hiperandrogênica ou policistose ovariana, é um distúrbio endócrino heterogêneo e complexo, caracterizado por disfunção ovulatória, hiperandrogenismo e ovários morfologicamente policísticos[1]. Embora tenha sido descrita em meados do século XIX por Chereau e Rokitansky, os conhecimentos acerca da síndrome foram aprofundados a partir dos estudos de Irving Stein e Michael Leventhal, cerca de 90 anos depois[2].

EPIDEMIOLOGIA

A SOP está presente em 5% a 12% das mulheres em idade reprodutiva, a depender dos critérios diagnósticos utilizados[1], e representa a principal causa de hiperandrogenismo e anovulação nesse grupo de pacientes.

Comumente associada a obesidade (50%) e resistência insulínica (RI) (50% a 90%), a SOP aumenta significativamente os riscos de diabetes melito (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), síndrome metabólica e dislipidemia[3,4,5,6].

Dessa forma, essa condição não pode ser avaliada apenas como distúrbio ginecológico, mas merece abordagem minuciosa e sistemática para uma doença sistêmica, principalmente em mulheres obesas[6].

ETIOPATOGENIA

A etiopatogenia da SOP é pouco conhecida, mas a base fisiopatológica está no hiperandrogenismo, de origem ovariana, adrenal ou periférica[7] e a interação entre fatores genéticos e ambientais parece exercer papel fundamental para o surgimento da síndrome[8]. Entre as teorias etiopatogênicas mais difundidas, associa-se a SOP ao aumento da frequência e amplitude dos pulsos de LH[9], a distúrbios da resposta das células tecais ao LH[10], à resistência à insulina e aos fatores de crescimento similares à insulina[11]. Recentemente, aventou-se a possibilidade de a hipersensibilidade das células tecais à ação da insulina na ausência de resistência insulínica, por defeito intrínseco e não decorrente do estímulo crônico pelo LH[12].

São múltiplos os mecanismos de interferência dos androgênios circulantes em excesso sobre a dinâmica ovulatória (Figura 1). Há influência negativa sobre o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-ovários-adrenais partir do aumento da produção periférica de estrona, que leva à inibição da ação hipotalâmica da dopamina e, assim, aumenta os pulsos do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) e a secreção do hormônio luteinizante (LH), culminando com a hiperestimulação das células tecais ovarianas e a produção de mais androgênios. A redução da dopamina hipotalâmica pode levar, ainda, a aumento na secreção de

prolactina, com estímulo à produção de androgênios pelas glândulas adrenais. Também ocorrem alterações do microambiente ovariano, com interferência negativa dos androgênios em excesso sobre o desenvolvimento folicular, o que acarreta o acúmulo de folículos atrésicos (microcistos) que, produtores de inibina, aumentam o retro-controle negativo sobre a secreção hipofisária do hormônio folículo-estimulante (FSH), levando ao aumento na relação LH/FSH, comum entre as portadoras da SOP[7].

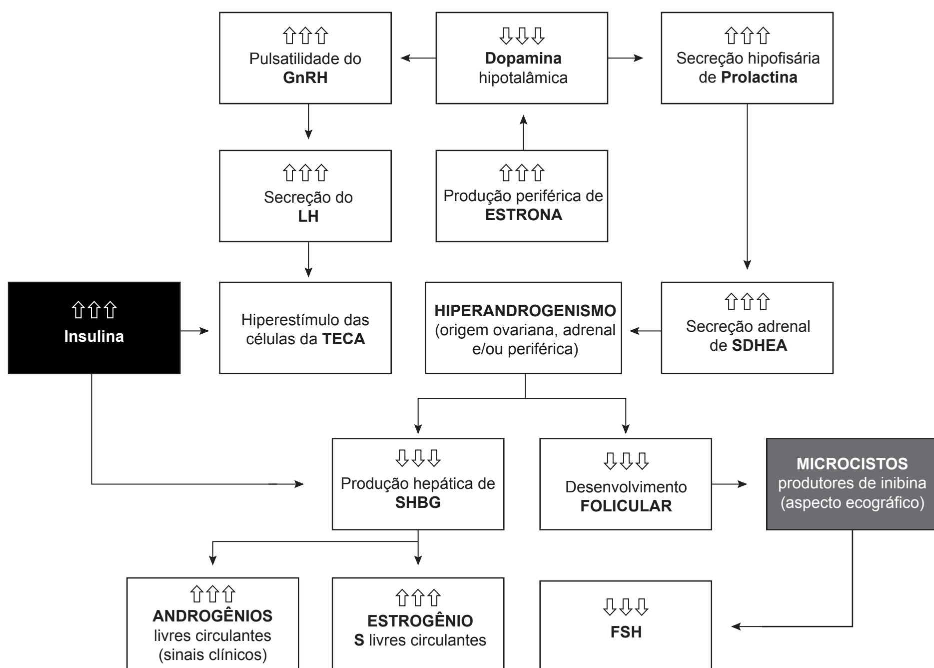


Figura 1. Mecanismos etiopatogênicos sugeridos para a Síndrome dos Ovários Policísticos.

DIAGNÓSTICO

Os achados e manifestações clínicas são variados, destacando-se hirsutismo, distúrbios menstruais, acne, obesidade, alopecia androgenética, infertilidade e acantose nigricans[13,14].

Os primeiros critérios diagnósticos da SOP baseavam-se na presença do hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico e da anovulação crônica, após exclusão de doenças que pudessem levar a quadros semelhantes, como alterações da tireoide, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing, hiperplasia congênita de suprarrenal de início tardio e tumores produtores de androgênios de origem ovariana ou suprarrenal[13]. A inclusão da morfologia ovariana à ultrassonografia como um dos critérios diagnósticos ocorreu apenas após o consenso de Rotterdam, realizado pela

European Society for Human Reproduction and Embriology (ESHRE) e a American Society for Reproductive Medicine (ASRM)[14]. Ficou estabelecido que, para realizar o diagnóstico de SOP, são necessários dois dos três critérios a seguir: história de anovulação crônica (amenorreia e/ou oligomenorreia), hiperandrogenismo clínico (hirsutismo, acne, alopecia temporal, clitoromegalia, oleosidade da pele e do couro cabeludo) e/ou laboratorial (aumento dos níveis sanguíneos de testosterona livre ou total, ou sulfato de dehidroepiandrosterona) e ovários policísticos (OP) à ultrassonografia (US)[15] com exclusão de outras condições clínicas que cursam com anovulação crônica e/ou hiperandrogenismo[14].

Embora o consenso de Rotterdam seja o documento mais amplamente seguido e seus critérios adotados em todo o mundo para diagnóstico de SOP, fenótipos controversos (SOP na ausência de hiperandrogenismo) produziram questionamentos ainda pouco resolvidos. Considerando a definição de Rotterdam prematura e assumindo intuito de reverter controvérsias diagnósticas, a Androgen Excess Society (AES) emitiu documento de consenso em que considera a SOP como uma síndrome essencialmente hiperandrogênica[16,17]; assim, julgaram fundamentais para o diagnóstico o hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico, e a disfunção ovariana caracterizadas por oligo/anovulação e/ou ovários policísticos à ultrassonografia, desde que excluídas outras possíveis causas de excesso de androgênios (Quadro 1).

Quadro 1: Quadro comparativo entre os critérios adotados para o diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos

NIH, 1992 (ambos os critérios)	**Rotterdam, 2003** (2 dos 3 critérios)	**AES, 2006** (ambos os critérios)
Anovulação crônica Hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico	Oligo ou anovulação hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico Ovários policísticos à US	Hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico Oligo ou anovulação e/ou ovários policísticos à US

ADOLESCÊNCIA

Definir síndrome dos ovários policísticos na adolescência tem sido um desafio. Diante desse desafio e com intuito de elucidar outros questionamentos, um grupo de especialistas reuniu-se em Amsterdam. A recomendação consensual foi restringir o diagnóstico de SOP em adolescentes apenas quando houver os três critérios do consenso de Rotterdam e persistência da irregularidade menstrual após dois anos da menarca[18].

OLIGO/AMENORREIA

Avaliação de história menstrual, buscando sinais de irregularidade menstrual do tipo oligomenorreia (intervalo entre as menstruações maior

que 36 e inferior a 90 dias) e amenorreia (intervalo entre as menstruações superior a 90 dias)[14,19].

HIPERANDROGENISMO CLÍNICO

O hiperandrogenismo clínico é considerado na presença de acne de qualquer grau, alopecia e/ou hirsutismo14. Para avaliação clínica de hirsutismo, recomendamos o ***índice de Ferriman-Gallwey*** (Figura 2), que avalia a presença de pelos terminais em nove áreas do corpo, com variação de 0 (ausência de pelos terminais) a 4 (grande número), em que a paciente é considerada hirsuta quando o somatório das áreas for maior ou igual a 8[20].

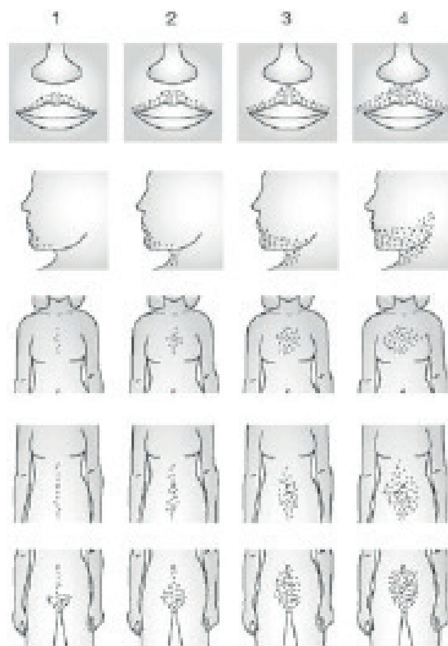




Figura 2. Escore semiquatitativo de Ferriman-Gallwey modificado (Reproduzido de: Yildiz BO. Assessment, diagnosis and treatment of a patient with hirsutism. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008;4(5):294-300).

HIPERANDROGENISMO LABORATORIAL

Dosar os androgênios para avaliar a possibilidade de hiperandrogenismo laboratorial[14,21]:

- Testosterona Total (VR = 15-80ng/dL em mulheres) tem baixa sensibilidade, mas é o androgênio para investigação de hiperandrogenismo de primeira linha[21];
- Proteína carreadora dos esteróides sexuais (SHBG), cujo é VR = 18-114 nmol/L, para cálculo do Índice de Testosterona Livre[14]:

$$\frac{100 \times \text{Testosterona Total (ng/dL)} \times 3{,}47 \leq 3{,}9 \text{ (VR)}}{\text{SHBG (nmol/L)}}$$

Testosterona livre e androstenediona não devem ser dosadas em ensaios habituais, em razão da baixa acurácia

diagnóstica (a androstenediona deve estar mais associada a quadros de hiperandrogenismo de origem adrenal que aos de origem ovariana)[14,21].

AVALIAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA

Para que ultrassonografia seja compatível com ovários policísticos (OP) é necessário ter pelo menos um dos seguintes itens em pelo menos um dos ovários[15]:

- Presença de 12 ou mais folículos em cada ovário com medida entre 2-9 mm de diâmetro; OU
- Aumento de volume ovariano (> 10cm³).

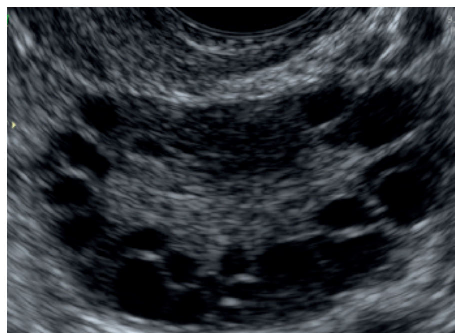


Figura 3. Aspecto ultrassonográfico dos ovários policísticos, identificando 12 ou mais folículos de 2-9 mm de diâmetro.

Quando há evidência de dominância folicular (folículo com diâmetro médio maior que 10 mm) ou de ovulação recente (corpo lúteo), a ultrassonografia deverá ser repetida no próximo ciclo e a conclusão diagnóstica, postergada. É importante salientar que a distribuição periférica e o aumento da ecogenicidade ovariana podem ser omitidos, já que, sem as características citadas anteriormente, não servem para o diagnóstico de OP[15].

Além disso, essa definição não se aplica em mulheres em uso de anticoncepcionais orais. Mulheres que estejam menstruando regularmente deverão ser submetidas à avaliação US na fase folicular precoce (3-5º dia do ciclo). Mulheres com oligo/amenorreia poderão ser submetidas à US ao acaso ou do 3º-5º do fluxo menstrual após sangramento induzido por progestogênios[15].

EXAMES COMPLEMENTARES PARA DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Alguns exames laboratoriais são importantes para excluir outras causas de hiperandrogenismo e anovulação, que podem simular SOP14:

- Testosterona total (se > 200 ng/dL suspeitar de tumor de ovário produtor de androgênio);
- Sulfato de deidroepiandrosterona (S-DHEA) (se > 700 ng/dL, suspeitar de tumor de supra-renal produtor de androgênio);
- B-hCG (afastar gravidez);
- Hormônio folículo-estimulante (FSH) (para diagnóstico diferencial com FOP em casos de alterações menstruais);
- 17-hidroxiprogesterona, que é o principal marcador da hiperplasia adrenal congênita (deficiência da 21-hidroxilase), sendo principal diagnóstico diferencial da SOP;
- Hormônio tireo-estimulante (TSH) (suspeita de distúrbio tireóideo);
- Teste ACTH na suspeita de síndrome de Cushing (estrias violáceas, face de lua cheia etc.);

Prolactina, para exclusão de hiperprolactinemia (embora possa estar elevada em casos de SOP).

AVALIAÇÃO DA SÍNDROME METABÓLICA

No exame clínico recomenda-se avaliação da pressão arterial (PA), considerando-se normal < 130x85 mmHg, circunferência da cintura (CC), cujo valor anormal é maior que 88 cm, índice de massa corporal (IMC), considerando pré-obesas de 25 a 29,9 Kg/m² e obesas ≥ 30 Kg/m² [18,22].

Esses parâmetros poderão levar a uma suspeita de síndrome metabólica (Quadro 2), que é um importante preditor de risco futuro para doença cardiovascular[23,24].

Quadro 2: Critérios diagnósticos para síndrome metabólica (3 de 5 critérios fazem o diagnóstico)[23]

Fator de Risco	Valor de corte
Circunferência abdominal (cm)	> 88
Triglicerídeos (TAG) (mg/dL)	≥150*
HDL (mg/dL)	<50*
Pressão arterial (mmHg)	Sistólica ≥ 130 ou diastólica ≥ 85*
Glicemia de jejum (mg/dL)	≥100

*Também é considerado um critério se o indivíduo estiver fazendo uso de medicações para tratamento dessas alterações

Em mulheres com sobrepeso ou obesas (IMC ≥ 25 Kg/m²)[14,22], com acanthosis nigricans[22,23] ou com obesidade central (CC > 88 cm)[22]:

- Teste de tolerância oral a glicose (TTOG 75g) para rastreamento de intolerância à glicose ou DM tipo 2;
- Perfil lipídico para rastreamento de síndrome metabólica;
- Glicemia (G) e insulina (I) de jejum para rastreamento de resistência insulínica, podendo-se utilizar os seguintes índices:
    - HOMA (Homeostasis Model Assesment for Insulin Resistance):

$$\text{HOMA-IR} = \frac{G\ (\text{mg/dL}) \times I\ (\text{mUI/mL})}{405}$$

(Normal < 2,71)[25]

TRATAMENTO

Com os novos conhecimentos sobre a fisiopatologia da SOP, a filosofia de tratamento da SOP é direcionada à sua natureza plurimetabólica e consequências em longo prazo.

Como se trata de uma doença de etiologia ainda desconhecida, a abordagem é restrita à redução de sintomas e sinais indesejáveis, e à diminuição dos riscos associados às alterações metabólicas. Devem ser abordados itens como modificações do estilo de vida, tratamento do fenótipo (irregularidade menstrual e hiperandrogenismo), correção dos distúrbios metabólicos e desejo de concepção.

ESTILO DE VIDA

Há evidências crescentes de que mulheres com SOP podem ter benefício pela adoção de dietas com restrição glicêmica, com alívio da hiperinsulinemia e suas consequências metabólicas. Aceita-se que também a perda ponderal de 5% a 7%, associada a exercícios físicos, amenize as manifestações de hiperandrogenismo, reduza a hiperinsulinemia e favoreça o retorno de ciclos ovulatórios em 75% dos casos, com ocorrência de gravidez espontânea em algumas pacientes[19,26]. Por isso, modificações dos hábitos alimentares e redução do peso corporal são consideradas medidas de primeira linha para tratamento de pacientes com SOP, principalmente as obesas[19,24,26].

TRATAMENTO DOS DISTÚRBIOS METABÓLICOS

Em pacientes com SOP com alterações metabólicas, como resistência insulínica e dislipidemia, pode-se iniciar terapêutica específica para correção dos distúrbios e esperada melhora do hirsutismo, retorno dos ciclos dos ovulatórios, e perda ponderal[19,26,27].

A resistência à insulina é considerada o principal ou um dos principais mecanismos envolvidos na etiopatogenia da SOP. Assim, sua correção assume grande importância na abordagem terapêutica do problema.

A metformina é um hipoglicemiante da classe das biguanidas de segunda geração, que atua primariamente na supressão da gliconeogênese hepática[21] e na recaptação periférica da glicose[7]. Pode ser usada em mulheres com RI, obesas ou com intolerância a glicose, associada às mudanças de estilo de vida[19,21,26,28]. A metformina leva a melhores resultados nas taxas de ovulação quando comparados ao placebo em mulheres com SOP e sua manutenção na gravidez parece ser benéfica na prevenção de aborto no primeiro trimestre[19,26]. É uma droga da categoria B do FDA, o que significa que não existem estudos suficientes em humanos; todavia, não foram demonstrados efeitos teratogênicos em animais[19]. A dose recomendada é de 850 mg a 2.500mg/dia (dividida em duas a três vezes), sendo habitualmente iniciada em doses menores, que podem ser aumentadas de acordo com acompanhamento clínico[7,19,24]. Apresenta efeitos colaterais indesejados, como náuseas, dor abdominal, diarreia e anorexia, que são sensivelmente reduzidos nas formulações de liberação lenta e podem ser usadas em dose única[19,24].

As estatinas têm recebido apoio emergente na literatura para um benefício cardiovascular e endócrino em mulheres com SOP, mas seus efeitos em longo prazo na prevenção de doenças cardiovasculares em mulheres jovens ainda são incertos[19], assim como o são as consequências do uso durante a gestação.

Recentemente, alguns estudos sugerem que a suplementação com inositol oral, melhora a resistência à insulina, hiperandrogenismo, regularidade dos ciclos menstruais e qualidade de oócito em ciclos de fertilização in vitro (FIV) em pacientes com SOP. Entretanto, estudos prospectivos com base em grandes coortes devem ser feitos, a fim de esclarecer o papel central das isoformas de inositol no tratamento[29].

A cirurgia bariátrica também pode trazer benefícios em mulheres com SOP e IMC superior a 35 Kg/m², melhorando irregularidade menstrual e hirsutismo, entre outras manifestações da SOP[30].

TRATAMENTO ANTIANDROGÊNICO

O tratamento clínico objetiva a supressão da produção ovariana ou adrenal de androgênios, ou o bloqueio de sua ação na pele[31]. A resposta terapêutica costuma ser lenta, devendo o tratamento ser feito por um período mínimo de seis a nove meses no caso do hirsutismo, e cerca de três meses nos de acne, observando-se recorrência caso o tratamento seja interrompido[19]. Somente tratamentos de remoção de pelo de longa duração, como eletrólise e remoção a laser podem ser recomendadas para um melhor resultado estético[31].

Anticoncepcionais combinados (ACO):

Promovem a supressão do hormônio luteinizante (LH), resultando em inibição da biossíntese de androgênios, estimulação da SHBG (que leva à diminuição dos androgênios livres, que são biologicamente ativos) e moderada redução na síntese androgênios adrenais. Os anticoncepcionais combinados de estrogênio e progestágeno são a primeira linha de tratamento de hirsutismo moderado e acne[19,31]. Os derivados progestínicos com menor atividade androgênica (gestodeno, desogestrel) ou maior atividade anti-androgênica (ciproterona, drospirenona) têm um perfil metabólico e biológico mais favorável[31], dando-se preferência às combinações que contenham ciproterona e drospirenona[7], embora por embasamento apenas teórico, visto que ainda não há dados que sustentem essa hipótese[31,32].

Espironolactona:

Tem ação antiandrogênica causada pelo aumento do clearance dos androgênios (inibição da síntese de aldosterona), inibição da atividade da 5a-redutase e da síntese de androgênios ovarianos e adrenais, elevação da SHBG e pelo bloqueio receptores androgênicos específicos da pele[19,31].

É considerado como primeira linha para pacientes obesas[19] e segunda linha para aquelas com hirsutismo moderado a severo[31]. A dose inicial é 100mg/dia, mas pacientes obesas usualmente requerem 200-300/dia[19,31]. Geralmente, há necessidade de associá-la aos ACO na presença de irregularidade menstrual e não costuma melhorar a acne isoladamente[31,33]; a gestação não deve ocorrer durante o uso da espironolactona[7,32].

Acetato de Ciproterona:

É um antiandrogênico potente, que também age sobre a 5a-redutase, evitando a conversão de testosterona em diidrotestosterona[31].

É considerado como primeira linha para tratamento de hirsutismo moderado a severo. A dose padrão 50mg/dia – começando com 12,5mg/dia e aumentada progressivamente - durante 20 dias por mês, associado com estrogênio em baixas doses, que nestes casos melhora sensivelmente a acne[31,34].

Pode ser utilizado com ACO, mesmo que este já contenha ciproterona. A gestação não deve ocorrer durante o uso da ciproterona[7,32].

Finasterida:

É um potente inibidor da isoenzima tipo 2 da 5a-redutase; a dose recomendada é de 2,5 a 7,5 mg/dia, mas seu uso deve ser restrito a casos selecionados, pelo risco de teratogenicidade, hepatotoxidade e pelo efeitos colaterais[19,31]. A gestação não deve ocorrer durante o uso da finasterida.

Flutamida:

É um antiandrogênio puro não-esteroide que age bloqueando o receptor de androgênio; a dose preconizada é de 250 a 500 mg/dia, mas seu uso deve ser restrito a casos selecionados, pelo risco de teratogenicidade, hepatotoxidade e pelo efeitos colaterais[19,31]. A gestação não deve ocorrer durante o uso da flutamida.

TRATAMENTO DOS DISTÚRBIOS MENSTRUAIS

A correção do distúrbio menstrual primário pode ser feita com uso de ACO. Recomenda-se ACO com baixa dosagem de etinilestradiol (20 ou 30 mg)[19]. Não há evidências suficientes para determinar a combinação de ACO mais eficaz no controle de distúrbios menstruais em mulheres com SOP[19].

O progestogênio oral isolado ou o sistema intrauterino contendo levonogestrel (SIU-LNG) também podem ser utilizados, porém estão associados com sangramento uterino anormal em 50 a 89% das usuárias[19]. A prevenção de câncer endometrial em mulheres com SOP através do uso em regime cíclico de progestágenos orais ou de SIU-LNG ainda é desconhecida[19].

TRATAMENTO DA INFERTILIDADE

Caso as medidas para perda ponderal e a terapêutica para correção dos distúrbios metabólicos não tenham sucesso na correção do distúrbio ovulatório, ou a mulher com SOP não tenha aderido ao tratamento e esteja com IMC abaixo de 30 Kg/m², recomenda-se terapêutica farmacológica[26].

- Citrato de Clomifeno (CC). O CC é um modulador seletivo de receptor de estrogênio (SERM) e exibe atividade estrogênica (agonista) e antiestrogênica (antagonista)[26]. É a primeira opção terapêutica para mulheres com infertilidade por SOP[19,26]. Procura-se utilizar a menor dose possível a fim de evitar o efeito antiestrogênico sobre o endométrio, administrando-se de 50-150mg/dia durante cinco dias, iniciando-se do 3º-5º dia de fluxo menstrual[19,26]. Aproximadamente 80% das pacientes ovulam após uso do CC, mas a gravidez acontece em apenas 20-40% dos casos e a gravidez múltipla menor que 10%[19,26]. De maneira geral, o tratamento é limitado a seis ciclos, com taxa cumulativa de nascido vivo de 50-60%[26].

O acompanhamento ultrassonográfico não é mandatório para o sucesso do tratamento, mas considera-se adequada a prática de monitorar os ciclos estimulados, para ajuste da dose, prevenção de hiperestímulo ovariano[26] e confirmação da resposta ovariana a cada evento.

A adição de metformina em pacientes com SOP melhora as taxas de gravidez e nascidos vivos[35]. Observaram-se também resultados superiores naquelas clomifeno-resistentes,

mas não foi possível identificar quanto tempo de uso de metformina antes do uso do CC seria necessário para melhorar essa resposta[35].

A adição de dexametasona ao CC parece promissora, mas ainda necessita de estudos controlados[36]. Trata-se de uma medicação efetiva e caracterizada por baixo custo, poucos efeitos colaterais e simplicidade de administração.

- Inibidores da aromatase. O mais utilizado é o letrozole, que se apresenta como alternativa na indução de ovulação em pacientes que tem o endométrio comprometido quando usado o CC[37]. A dose inicial é de 2,5 mg/dia por 5 dias, podendo aumentar até 7,5 mg dia, se não houver ovulação, iniciando do terceiro ao quinto dia do ciclo ou após sangramento provocado com progesterona[38].

- Gonadotrofinas. Nos casos em que não se consegue resposta terapêutica com o uso do CC, no intuito de promover a indução da ovulação para as mulheres com SOP, torna-se imperioso o uso de gonadotrofinas para essas mulheres – segunda linha[19,26]. A dose inicial recomendada de gonadotrofinas é de 37,5 a 50,0 UI/dia[26]. É necessário o monitoramento ovariano para reduzir as complicações, como a síndrome de hiperestímulo ovariano ou gestação múltipla[26]. Recomenda-se que o tratamento não exceda a seis ciclos ovulatórios[26].

- Técnica de Reprodução Assistida (TRA). Mulheres com SOP podem ser tratadas com técnicas de reprodução assistida – fertilização *in vitro* (FIV) ou injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) – quando ocorre falha na tentativa de gravidez com a indução da ovulação para coito programado ou inseminação intrauterina, ou quando o casal tem outra causa de infertilidade associada, como fator tubo peritoneal (obstrução tubária, endometriose moderada e grave) e/ou fator masculino[19,26]. Atualmente, prefere-se utilizar protocolo antagonista, fazer a maturação oocitária com agonista do GnRH e vitrificar óvulos ou embriões, para programar transferência em outro momento, diminuindo assim o risco de SHO. Alguns autores recomendam o uso de metformina concomitante[37]. A transferência de um menor número de embriões também está associada a menores riscos de gestação múltipla[26].

- Coagulação Laparoscópica Ovariana (CLO). A CLO ou *drilling* ovariano, que consiste em realizar pequenas perfurações nos ovários através de eletrodo pontiagudo monopolar, bipolar ou laser, é uma alternativa terapêutica à indução com gonadotrofinas para mulheres com SOP, resistente ao citrato de clomifeno[19,26]. É considerada terapia de segunda linha para anovuladoras com SOP[19,26]. Este tipo de procedimento é efetivo em menos de metade das mulheres e a indução com gonadotrofinas pode ser requerida. A indução da ovulação pós-cirurgia ovariana, em geral, está associada a altas taxas de ovulação e o baixo risco de gravidez múltipla são seus pontos positivos[19,26]. Devemos ter cautela na indicação deste tipo de cirurgia, principalmente no que diz respeito aos riscos de destruição de tecido ovariano e formação de aderências, com possíveis sequelas

sobre a reserva ovariana e fertilidade destas mulheres, embora não haja número de estudos suficientes para uma conclusão definitiva[26,37].

CONCLUSÃO

Os fenótipos heterogêneos e a complexa rede de mecanismos propostos para a etiopatogenia da SOP geram controvérsias que repercutem, principalmente, no estabelecimento consensual de critérios diagnósticos.

Embora dúvidas existam, recomenda-se o uso dos critérios de Rotterdam, atualizados e reforçados na reunião de consenso em Amsterdam, na prática clínica[18].

Como perspectiva futura, a pesquisa molecular caminha para correlação dos fenótipos da SOP ao genótipo através da identificação de polimorfismos funcionais nos genes que regulam o eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, responsáveis pela função ovulatória, que podem corresponder a fenótipos mais graves da SOP, como hiperandrogenismo intenso ou amenorreia[39].

Mesmo diante de tantas incertezas o tratamento da SOP apresenta-se de alguma forma eficaz em quase todas as suas manifestações, com destaque para cuidados com o controle do peso corporal, avaliação clínica cuidadosa dos fatores de risco para síndrome metabólica e adoção de medidas específicas para correção das alterações identificadas, tendo a paciente como corresponsável e procurando acompanhamento multidisciplinar[19].

Referências

1. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ; Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. Hum Reprod. 2010;25(3):544-51.
2. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol. 1935;29:181-91.
3. Goodarzi MO, Korenman SG. The importance of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2003;80:255-8.
4. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. Lancet. 2007;370(9588):685-97.
5. Soares EMM, Azevedo GD, Gadelha RGN, Lemos TMAM, Maranhão TMO. Prevalence of the metabolic syndrome and its components in Brazilian women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2008;89(3):649-55.
6. Soares GM, Vieira CS, Martins WP, Franceschini SA, dos Reis RM, de Sá MFS, et al. Increased arterial stiffness in nonobese women with polycystic ovary syndrome (PCOS) without comorbidities: one more characteristic inherent to the syndrome? Clin Endocrinol. 2009;71(3):406-11.
7. Reis RM; Rosa e Silva ACJS; Navarro PAAS; Silva de Sá MF. Doenças relacionadas à infertilidade. In: Ferriani RA, Navarro PAAS (Eds). Protocolos de condutas em infertilidade conjugal. Setor de Reprodução Humana, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP. São Paulo: Conexão Brasil (2004).
8. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, San Millan JL. The molecular-genetic basis of funcional hyperandrogenism and the polycystic ovary síndrome. Endocr Rev. 2005;26:251-82.
9. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanisms and implications for pathogenesis. Endocr Rev. 1997;18:774-800.
10. Gilling-Smith C, Wiliis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. J Clin Endocrinol Metab. 1994;79:1158-65.
11. Homburg R. Involviment of growth factors in the pathophysiology of polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol. 1998;12:391-7.
12. Baillargeon JP, Nestler JE. Polycystic ovary syndrome: a syndrome of ovarian hypersensivity of insulin? J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:22-4.
13. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: a rational approach. In: Dunaif A, Gives JR, Haseltine F, Merriam GR, editors. Polycystic ovary syndrome. Cambridge: Blackwell Scientific; 1992.p.377-84.
14. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus Workshop Group. Fertil Steril. 2004;81:19-25.
15. Balen AH, Laven JSE, Tan SL, Dewailly. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. Hum Reprod Update. 2003;9(6):505-14.

16. Azziz R, Carmina E, Dewaily D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, futterweit W et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. Androgen Excess Society. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:4237-45.
17. Azziz, R. Diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam Criteria are premature. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:781-5.
18. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome. The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Hum Reprod. 2012:27(1):14-24.
19. ACOG Practice Bulletin. Polycystic Ovary Syndrome. Obstet Gynecol. 2009;114(4):936-49.
20. Hatch R. Hirsutism implications etiology and management. Am J Obstet Gynecol. 1981;140:815-30.
21. Pugeat M, Déchaud H, Raverot V, Denuzière A, Cohen R, Boudou P. Recommendations for investigation of hyperandrogenism. Consensus of French Endocrine Society on female hyperandrogenism. Annals of Endocrinology 71. 2010;2-7.
22. Dewailly D, Hieronimus S, Mirakian P, Hugues J-N. Polycystic ovary syndrome (PCOS). Consensus of French Endocrine Society on female hyperandrogenism. Annals of Endocrinology 71. 2010;9-13.
23. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Spertus-Jr JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement: Executive Summary. Circulation. 2005;112:285-90.
24. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of insulin-sensitizing agents in the treatment of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2008;90(Suppl3):S69-72.
25. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixture population in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. Diabetes Res Clin Pract. 2006;72:219-20.
26. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. The Tessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Fertil Steril. 2008;89(3):505-22.
27. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, Dchiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010, Issue 1.
28. Duranteau L, Lefevre P, Jeandidier N, Simon T, Christin-Maitre S. Should physicians prescribe metformina to women with polycystic ovary syndrome PCOS? Consensus of the French Endocrine Society on female hyperandrogenism. Annals of Endocrinology 71. 2010:25-27.

29. Laganà AS, Rossetti P, Buscema M et al. Metabolism and ovarian function in PCOS women: a therapeutic approach with inositols. Int J Endocrinol. 2016, Article ID 6306410, 9 pages, doi:10.1155/2016/6306410.
30. Butterworth J, Deguara J, Borg CM. Bariatric Surgery, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility. J Obesity. 2016, Article ID 1871594, 6 pages, doi:10.1155/2016/1871594.
31. Bachelot A, Chabbert-Buffet N, Salenave S, Kerlan V, Galand-Portier MB. Anti-androgen Treatments. Consensus of the French Endocrine Society on female hyperandrogenism. Annals of Endocrinology 71. 2010:19-24.
32. Lizvenna D, Gavrilova-Jordan L, Walker W, Azziz R. Androgen excess: investigations and management. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016,19:S1521-6934.
33. Brown J, Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson RG. Spironolactone versus placebo or in combination steroids for hirsutism and/or acne (Review). The Cochrane Database of Systematic Review. 2009, Issue 2.
34. van der Spuy ZM, Le Roux PA, Matjila MJ. Cyproterone acetate for hirsutism. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2003, Issue 4.
35. Sinawat S, Buppasiri P, Lumbiganon P, Pattanittum P. Long versus short course treatment with Metformin and Clomiphene Citrate for ovulation induction in women with PCOS. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008, Issue 1.
36. Brown J, Farquhar C, Beck J, Boothroyd C, Hughes E. Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009, Issue 4.
37. Balen AH, Morley LC, Misso M et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. Hum Reprod Update. 2016,22(6):687-708.
38. Aromatase inhibitors in gynecologic practice. Committee Opinion nº 663. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol. 2016;127:e170-4.
39. Valkenburg O, Uitterlinden AG, Piersma D, Hofman A, Themmen APN, de Jong FH, Fauser BCJW, Laven JSE. Genetic polymorphisms of GnRH and gonadotrophic receptors affect the phenotype of polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2009;1(1):1-9.



03 HIPERPROLACTINEMIAS

Luiz Augusto Casulari
Lucilia Domingues Casulari de Motta

Presença de concentrações sanguíneas de prolactina acima dos limites ocasiona a inibição hipotalâmica da secreção do hormônio liberador das gonadotrofinas. Excesso também tem ação direta nos ovários

03 Hiperprolactinemias

Luiz Augusto Casulari
Lucilia Domingues Casulari de Motta

INTRODUÇÃO

A prolactina é hormônio produzido pela adenohipófise e o controle da sua secreção é exercido pela ação inibitória da dopamina e por ação estimulatória da serotonina, hormônio liberador da tireotrofina (TRH), estrogênio e sistema opioidérgico.[1]

São três as formas principais circulantes da prolactina: uma monomérica, que representa 80% a 90% da prolactina total circulante, um dímero e uma forma de alto peso molecular, conhecida como macroprolactina. Esta última, em geral, consiste em complexo antígeno-anticorpo de prolactina monomérica e imunoglobulina.[2]

A prolactina exerce sua ação ligando-se aos receptores transmembrana que envolvem o sistema JAK (do inglês, *Janus Family of tyrosine kinase*) e STAT (do inglês, Signal transducers and activation of transcription).[1]

Além da sua ação clássica na produção do leite, ela tem papel no sistema imunológico,[3] no metabolismo da glicose e dos lipídeos,[4,5] além de interferir nos ossos.[6]

A hiperprolactinemia é a presença de concentrações sanguíneas de prolactina acima dos limites da normalidade para o método laboratorial, ou seja, dosagens maiores do que 17 ng/mL no homem e de 27 ng/mL na mulher, de modo geral.[7]

O aumento da prolactina de qualquer causa, ocasiona a inibição hipotalâmica da secreção do hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH) e, em consequência, diminuições das secreções hipofisárias dos hormônios luteinizante (LH) e folículo estimulante (FSH) e diminuição da função ovariana ou testicular. A ação sobre o GnRH ocorre por diminuir a produção da kisspeptina pelos núcleos arqueados e paraventriculares do hipotálamo. O excesso da prolactina também tem ação direta nos ovários. A prolactina em excesso bloqueia a formação da progesterona, mas suas concentrações normais são necessárias para a produção normal desse hormônio. Para referências e discussão detalhada, consultar.[8]

Neste capítulo, abordam-se os seguintes aspectos da hiperprolactinemia: causas, sinais e sintomas, diagnóstico e tratamento.

ETIOLOGIA

Quadro: Causas de hiperprolactinemia (modificado de Vilar 2016[1])

Fisiológicas

- Gravidez, amamentação, manipulação da mama, exercício físico, intercurso sexual, sono

Farmacológicas

- Antidepressivos e ansiolíticos, neurolépticos, anticonvulsivantes, antagonistas do receptor H2, procinéticos, anti-hipertensivos, narcóticos, estrogenioterapia, drogas ilícitas

Doenças hipotalâmicas

- Tumores, doenças infiltrativas, radioterapia

Doenças hipofisárias

- Adenomas, metástases, síndrome da sela vazia, hipofisite

Doenças sistêmicas

- Hipotireoidismo primário, doença de Addison, cirrose hepática, insuficiência renal crônica, lupus eritematoso sistêmico, pseudociese
- Lesões irritativas de nervos periféricos
- Herpes zoster, piercing de mamilo, prótese mamária
- Produção ectópica de prolactina por tumores
- Macroprolactinemia

Conforme apresentado no quadro, existem causas fisiológicas e não fisiológicas de hiperprolactinemia. As fisiológicas ocorrem nas situações em que o seu aumento está relacionado com fenômenos normais da vida das pessoas. Os estresses físico e psicológico aumentam agudamente a secreção de prolactina, mas por poucos minutos.[1,7]

As de origem não fisiológica são várias, e muitas delas podem ser diagnosticadas na anamnese, como o uso de medicamentos, causa frequente de hiperprolactinemia.[1,7] Porém, o uso de drogas ilícitas nem sempre é reportado. Doenças psiquiátricas crônicas não estão relacionadas com hiperprolactinemia crônica.[1]

No Estudo Multicêntrico Bra-

sileiro sobre Hiperprolactinemia encontrou-se que o adenoma hipofisário secretor de prolactina ou prolactinoma foi a principal causa, com prevalência de 56,2% dos casos.[9] Outros tumores hipofisários podem ter produção mista de prolactina associada a outro hormônio, como com o hormônio de crescimento na acromegalia.[10] Outras causas de hiperprolactinemia se devem ao comprometimento do aporte de dopamina para a hipófise pela presença de tumores na região hipotálamo-hipófise, tais como tumor não funcionante da hipófise, craniofaringioma, meningioma e metástases, além de doenças infiltrativas, radioterapia craniana e traumatismo craniano.[1,7]

O hipotireoidismo primário pode associar-se com aumento da prolactina, que raramente ultrapassa a 80 ng/mL, e sua melhora ocorre com a reposição de hormônio tireoidiano.[9,11] Outras causas de hiperprolactinemia são a cirrose hepática, a insuficiência renal crônica e lesões irritativas da parede torácica.[1,7]

A macroprolactinemia ocorreu em 16,9% entre 115 doentes com hiperprolactinemia.[12] Existe um dogma de que a macroprolactinemia não causaria sinais e sintomas e, por isso, não necessitaria receber tratamento. Contudo, observou-se associação com os seguintes sinais e sintomas: somente oligomenorreia ou amenorreia em 24,1% dos casos; somente galactorreia em 12,9%; e, galactorreia com oligomenorreia ou amenorreia em 1,8%. Também notou-se que os pacientes têm certa resistência ao tratamento com a cabergolina.[12]

As antigas descrições de associação da síndrome dos ovários policísticos (SOP) com hiperprolactinemia merecem discussão mais detalhada. É de consenso que esta síndrome, com frequência, ocasiona imagem ultrassonográfica de ovários policísticos. Entretanto, em várias situações nas quais a concentração de prolactina está elevada, estas mesmas alterações nos ovários podem estar presentes.[13,14]

Anteriormente, existia o dogma de que a hiperprolactinemia fazia parte da SOP e que não se deveria investigar outras causas que justificassem o seu aumento.[15-17] Entretanto, Barboza Filho e colaboradores18 mostraram resultados interessantes em estudo realizado em 82 mulheres com diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos de acordo com as recomendações da Febrasgo.[19] A dosagem de prolactina no sangue mostrou aumento em 13 delas (15%) e as causas foram: tumor de hipófise em nove delas (69%) com extremos de prolactina entre 28,6 e 538 ng/mL) e que melhoraram com o uso de cabergolina; uso de anticoncepcional hormonal em duas (prolactina de 46 ng/mL e 55 ng/mL); e uso de buspirona e tianeptina (prolactina 37,1 ng/mL), na qual a suspensão dos medicamentos provocou a normalização da prolactina. A restante tinha macroprolactina (prolactina 34,4 ng/mL). As 69 mulheres restantes tinham concentrações normais do hormônio (12,1 ± 5,5 ng/mL), valores semelhantes àqueles observados no grupo de controle de mulheres com resistência à insulina, mas sem a síndrome em questão.[18] Esse resultado está em acordo com outros estudos que observaram concentrações de prolactina semelhantes em mulheres com e sem a SOP.[20,21] Podemos então concluir que

a prolactina elevada não faz parte do quadro laboratorial da SOP e que justifica investigar a sua causa quando essa associação estiver presente.[14,18]

EPIDEMIOLOGIA

Em estudo epidemiológico recente, na Escócia, a prevalência de hiperprolactinemia na população foi de 0,23% no ano 2013. Isso representa uma incidência de 13,8 casos em 100.000 pessoas por ano.

A sua frequência foi 3,5 vezes maior nas mulheres e, nessas, a maioria pertencia à faixa etária de 25 a 44 anos.

As causas mais frequentes de hiperprolactinemia nesta população foram: induzida por droga em 45,9% dos casos; doença hipofisária em 25,6%; macroprolactina em 7,5%; hipotireoidismo em 6,1%; e idiopática, em 15,8%.[22]

A prevalência estimada de prolactinoma situa-se entre 6 e 10 por 100.000 a aproximadamente 50 por 100.000.[23,24]

No Estudo Multicêntrico Brasileiro sobre Hiperprolactinemia encontraram-se as seguintes prevalências: prolactinoma 56,2%, agentes farmacológicos 14,6%, macroprolactinemia 9,3%, adenomas não funcionantes 6,6%, hipotireoidismo 6,6%, hipeprolactinemia idiopática 3,6% e acromegalia 3,2%.[9]

Ocorre predomínio do sexo feminino (8:1) em relação ao masculino. O prolactinoma é esperado encontrar em cada 1.200 mulheres e em 500 mulheres na idade reprodutiva. A idade média no diagnóstico é de 30 anos.[25]

DIAGNÓSTICO

Clínico

Conforme apresentado na introdução, o aumento da prolactina atua diminuindo o FSH e LH e, por isso, os sinais e sintomas relacionados são a oligo ou amenorreia, impotência, redução da libido, infertilidade, osteoporose e puberdade retardada em adolescentes.[1,5,26] A galactorreia é a outra manifestação devido à ação direta nas mamas. Portanto, mulheres com alteração menstrual, com ou sem galactorreia, deverão ter a concentração de prolactina avaliada no sangue.[1,7] A amenorreia primária raramente é observada. Os sintomas relacionados ao hipoestrogenismo, como a secura vaginal e a perda da libido, podem estar presentes.[1,7,27,28]

A galactorreia pode preceder as alterações menstruais. Geralmente, não é espontânea, pode ser intermitente e, por isso, não é percebida pela paciente. Devido a isso, deve-se fazer exame das mamas como rotina. Por outro lado, naquelas com deficiência importante de estrogênio pode-se não observar a galactorreia.[1,7,27,28]

Mulheres após a menopausa não apresentam esses sinais clínicos clássicos e, frequentemente, o diagnóstico é tardio, o que favorece a detecção de tumores volumosos e sintomas de compressão de estruturas vizinhas. Interessante é que a reposição hormonal pode iniciar a galactorreia.[26] A presença de galactorreia no homem é rara e, quase sempre, é associada ao prolactinoma.

Os sinais e sintomas nos homens são relacionados à diminuição da testosterona, como impotência, redu-

ção da libido e disfunção erétil.[1,7,26-28] A presença de tumores comprimindo estruturas vizinhas pode provocar cefaleia, defeitos nos campos visuais e acuidade visual, paralisias de nervos cranianos, comprometimento do hipotálamo, déficit hormonais e hidrocefalia.[1,7,26-28]

Laboratorial

A dosagem de prolactina pode ser feita em qualquer horário do dia e não há a necessidade de repouso como era preconizada anteriormente. Isso porque mostrou-se que essa condição não interfere de maneira significativa na sua quantificação.

As concentrações de prolactina têm valor na avaliação diagnóstica. Geralmente, valores acima de 100 ng/mL são indicativos de prolactinomas e aqueles maiores de 250 ng/mL são altamente sugestivos dessa enfermidade.[1,9] Contudo, em estudo brasileiro de 1.234 portadores de hiperprolactinemia,[9] observou-se que, eventualmente, pode ocorrer concentração de prolactina de 250 ng/mL pelo uso de fármacos e pela presença de macroprolactina.[9]

De um modo geral, as concentrações de prolactina guardam relação com o tamanho do tumor: quanto maior a massa tumoral, maior é a hiperprolactinemia. Assim, os macroadenomas, definidos como aqueles com mais de 10 mm, são associados frequentemente com concentrações mais elevadas de prolactina. Entretanto, algumas vezes identificam-se concentrações muito elevadas de prolactina em microadenoma.[9]

Nos doentes com concentrações de prolactina acima dos valores normais para o método, mas abaixo de 100 ng/mL, pode ocorrer mais dificuldade no diagnóstico. A maioria das causas de hiperprolactinemia é dessa forma, incluindo os microadenomas.[9]

Um fator que pode confundir o diagnóstico do prolactinoma é a situação em que um grande tumor secretor de prolactina apresenta-se com concentrações baixas do hormônio. Isso se deve ao efeito gancho que ocorre nos imunoensaios de dois locais de ligação.[1,7,29] Nesse caso, deve-se fazer nova dosagem de prolactina com a diluição do soro de 1:100, quando, então, se observará a concentração corretamente alta em relação ao tamanho do tumor. Recomendamos que todos os macroadenomas devam ser rotineiramente investigados com essa estratégia quando as concentrações de prolactina forem menores do que 100 ng/mL.

Uma situação especial diz respeito aos que fazem uso de medicamentos para doenças psiquiátricas, cujas gravidades impedem a sua suspensão para a definição da causa do aumento da prolactina. Nesses casos, deve-se fazer o exame de ressonância magnética da região da sela turca com contraste para rastrear a presença de tumor.

A pesquisa de macroprolactina como rotina tem sido preconizada porque não é possível diferenciá-la da hiperprolactinemia monomérica pelos sinais e sintomas.[12,30] Além disso, é importante a sua identificação para reduzir o diagnóstico errôneo e a investigação e o tratamento desnecessários.[31] Considera-se a presença de macroprolactinemia quando o índice de recuperação da prolactina encontra-se abaixo de 30%.[2]

A dosagem de hormônio esti-

mulador da tireoide (TSH) deve fazer parte da rotina nesses doentes. O seu aumento pode nos fornecer o diagnóstico de hipotireoidismo primário, muitas das vezes, subclínico.[9]

Deve-se complementar a investigação com as dosagens de ureia, creatinina, TGO, TGP, gama-GT, teste de gravidez, hormônio de crescimento (GH), fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), cortisol, FSH, LH, testosterona ou estradiol.[9,26]

Imagem

Se a investigação inicial não mostrar a causa de qualquer aumento da prolactina, deve-se realizar o estudo por imagem da sela turca com a ressonância magnética com contraste.3 Esse exame é capaz de mostrar tumores na hipófise com mais de 3 mm. Contudo, deve-se recomendar ao radiologista que faça o estudo dinâmico de clareamento do contraste para detectar tumores muito pequenos.

A tomografia computadorizada da sela turca com contraste só deverá ser feita quando não se dispões da ressonância magnética.

É importante ressaltar que 10% da população poderão ter microadenoma hipofisário sem significado patológico.[1]

TRATAMENTO

Tratamento clínico da hiperprolactinemia não tumoral

O diagnóstico correto da causa da hiperprolactinemia tem importância maior na escolha do modo de tratamento. Assim, a retirada do medicamento que provoca o aumento da prolactina, ou a reposição do hormônio tiroidiano em caso de hipotireoidismo, possibilitará o retorno do hormônio ao normal. A hiperprolactinemia devido ao uso de drogas para o tratamento de doenças psiquiátricas pode causar muitas das manifestações deletérias descritas no prolactinoma. Assim, caso não seja possível retirar o medicamento, deve-se considerar o uso de reposição de estrogênio e progesterona no caso das mulheres, e de testosterona nos homens, para prevenir os sinais e sintomas de hipogonadismo. Além disso, o uso de antipsicóticos também está associado a ganho de peso e alterações na glicose, insulina, triglicérides e colesterol total. É descrito que o emprego de metformina com essas drogas pode prevenir ou melhorar essas alterações.[32,33]

Tratamento clínico da hiperprolactinemia tumoral

Os objetivos do tratamento dos prolactinomas são:[3,34,35]
- diminuir a secreção da prolactina
- restaurar as suas consequências clínicas, tais como a infertilidade, disfunção sexual, osteoporose, síndrome metabólica, resistência à insulina, entre outras
- diminuir a massa tumoral com alivio das compressões em nervos, principalmente o nervo óptico
- preservar a função hipofisária e
- prevenir a recidiva ou a progressão da doença.

Agonistas da dopamina

Os prolactinomas são tratados com agonistas da dopamina por terem resultados superiores à cirurgia, mes-

mo em serviços de neurocirurgia com vasta experiência.[1,3,34,35] Os agonistas da dopamina atuam diretamente sobre os receptores D2 nas células lactotrofas normais e adenomatosas. Com isso, inibem a síntese e a secreção da prolactina e diminuem a síntese de DNA celular e o crescimento tumoral.[3,28,34,36,37] A cabergolina é o agonista mais utilizado, mas temos ainda disponível a bromocriptina.[3,27,28,34,36,37]

A cabergolina está disponível em comprimido de 0,5 mg, tem duração de ação de até 21 dias após dose oral única de 0,3 a 1,0 mg.[38] Por isso, pode ser administrada uma a duas vezes por semana ou, ocasionalmente, a cada quinze dias.[36,38] O tratamento deve ser iniciado com 0,25 ou 0,5 mg, uma vez por semana, com ajustes semanais da dose, até atingir 1 mg semanal (0,5 mg duas vezes por semana). Esse aumento progressivo é para evitar efeitos colaterais. Na maioria dos doentes ocorre normalização da prolactina com esse esquema.[3,27,35,36,38] De maneira geral, os maiores tumores requerem maior quantidade de cabergolina, sendo a dose máxima de 3,5 mg por semana.[3]

A cabergolina tem boa eficácia. Revisão da literatura e da própria casuística de Tirosh & Shimoni,[39] mostrou a eficácia da cabergolina em normalizar a prolactina em microadenomas em 80% a 100% dos casos. Já nos macroadenomas, a normalização ocorreu em 75% a 95% dos pacientes. Quanto à diminuição do tumor, nos microadenomas foi descrito esse efeito em 70% a 100% dos casos; já nos macroadenomas, variou de 61% a 100%. Em compilação de casuísticas, a redução tumoral significativa ocorreu de 38% a 92% dos macroprolactinomas, e o desaparecimento da imagem tumoral na ressonância magnética ocorreu em 26% a 57% dos casos.[35]

A cabergolina tem melhor tolerabilidade e maior eficácia em normalizar a prolactina em comparação à bromocriptina. No Estudo Multicêntrico Brasileiro,[9] a cabergolina normalizou a prolactina em 87% dos doentes, sendo 85% dos casos de microprolactinomas e 77,7% de macroprolactinomas. Nos doentes com resistência à bromocriptina, a cabergolina normalizou a prolactina em 55% dos casos.[9] Nesse estudo, somente 67% dos que usaram a bromocriptina tiveram normalização da prolactina. Além disso, as frequências de redução tumoral acima de 50% ou o completo desaparecimento tumoral foram significativamente maiores com a cabergolina do que com a bromocriptina.[9]

Existia a recomendação de que os microprolactinomas deveriam ser tratados somente quando estivessem associados à amenorreia, galactorreia incômoda, disfunção sexual, redução da libido e infertilidade.[3,28,34,36,37] Mais recentemente, várias observações indicam que a hiperprolactinemia crônica pode estar associada a outros efeitos deletérios, além dos descritos acima. Assim, os autores deste capítulo reconhecem essas evidências e passaram a tratar todos os casos de hiperprolactinemia tumoral.

Estudos mostram o envolvimento da prolactina na gênese de tumor em humanos, especialmente câncer de mama e próstata,[40-42] ou na resistência à quimioterapia do câncer de mama.[42] E associação da hiperprolactinemia com câncer de mama mesmo naquelas associadas a medicamentos para tratamento de doenças psiquiátricas.[43] Isso

leva-nos a admitir que todos pacientes com microprolactinoma devam ser tratados para diminuir as concentrações de prolactina.

Além disso, estudos recentes mostram outros efeitos benéficos da cabergolina além daqueles descritos em prolactinomas, o que reforça a necessidade do tratamento desses tumores.

A hiperprolactinemia pode estar envolvida na obesidade e na síndrome metabólica observadas em pacientes com prolactinoma. Isto é sugerido porque o tratamento desses pacientes com a cabergolina reduziu a prevalência da síndrome metabólica, melhorou o perfil lipídico, a insulina, o HOMA-IR e a adiposidade visceral.[4] O tratamento com cabergolina diminuiu as concentrações de colesterol total e LDL, mas não aquelas de HDL, glicemia e hemoglobina glicada.[5]

A hiperprolactinemia está associada à osteopenia e à osteoporose, tanto nas mulheres, quanto nos homens. Isso estaria ligado à diminuição dos hormônios sexuais. Contudo, recentemente, descreveu-se que os riscos de fraturas vertebrais são maiores nas mulheres e homens com prolactinomas não tratados com cabergolina, em relação àqueles que foram tratados, independentemente da deficiência gonadal: 46% mulheres sem tratamento tiveram fraturas, enquanto aquelas com o tratamento foram 20%; fraturas ocorreram em 67% dos homens sem tratamento e em 26% dos tratados.[6] A bromocriptina é iniciada com dose diária de 1,25 mg, com aumento gradual para evitar efeitos colaterais. A dose máxima é de 2,5 mg, três vezes ao dia. Na experiência dos autores deste capítulo, o uso da bromocriptina intravaginal é uma alternativa viável para evitar os efeitos colaterais frequentes do medicamento. A absorção pela mucosa vaginal é lenta e evita que atinja altas concentrações sanguíneas rapidamente, que estão associadas aos seus efeitos colaterais. Também, não ocorre a primeira passagem pelo fígado, onde grande parte é degradada, e a dose total é menor do que a por via oral.

Todos os pacientes com macroprolactinomas devem ser tratados, seja pelo risco de crescimento do tumor, quanto pela necessidade em restaurar a secreção normal hormonal como descrito acima para o microprolactinoma.[3,28,34-37]

Ainda não há consenso, mas considera-se que o prolactinoma tenha resistência à cabergolina quando não ocorre a normalização da prolactina e diminuição de mais de 50% do volume inicial do tumor, com a dose de 1,5 mg a 2,0 mg por semana, por três meses.[44] Contudo, em uma série de casos de portadores de prolactinima resistente à bromocriptina e à cabergolina, a manutenção da cabergolina em altas doses, por muitos anos, ocasionou degeneração cística dos tumores, mas as concentrações de prolactina raramente normalizaram.[45]

Efeitos colaterais dos agonistas da dopamina

Os efeitos adversos da cabergolina e da bromocriptina são semelhantes, mas com frequência e intensidade muito menor com a cabergolina. Enquanto quase 80% dos indivíduos relatam efeito indesejável com a bromocriptina, somente 3% a 8% o fazem com a cabergolina.[35] Entre as manifes-

tações mais comuns provocadas pelas duas drogas temos náusea, cefaleia, tontura e fadiga. Raramente pode haver reações psicóticas e congestão nasal.

Uma complicação pouco frequente, mas que pode ser devastadora para o paciente é a apoplexia hipofisária.[46] Pode ocorrer no início do uso do agonista da dopamina ou após a sua suspensão.[39] Caracteriza por hemorragia ou infarto da hipófise associado a cefaleia intensa e súbita. Pode ocorrer, também, ptose palpebral e queixa de diplopia. A apoplexia necessita de tratamento de urgência com o uso de 16 mg de dexametasona. Caso não ocorra melhora dos sintomas nos primeiros sete dias, indica-se a cirurgia transesfenoidal.[46]

Um efeito colateral importante dos agonistas da dopamina, e em particular da cabergolina, é o desenvolvimento de regurgitação nas valvas mitral e tricúspide. Esse efeito deve-se à ligação do medicamento aos receptores 2B da hidroxitritamina nas válvulas cardíacas. A cabergolina é agonista total, enquanto a bromocriptina é parcial. Devido a esse efeito colateral, a Food and Drugs Administration (FDA) preconiza exame anual de ecocardiografia em pacientes tratados com a cabergolina. Contudo, em revisão recente mostrou que somente 2 (0,11%) de 1.811 pacientes tinham valvulopatia relacionada com o uso da cabergolina.[47] Esses resultados são corroborados por outros autores.[48,49] A probabilidade de clinicamente significativa lesão valvular é baixa na ausência de sopro cardíaco audível. Assim, Caputo e colaboradores[47] preconizam fazer ecocardiografia em pacientes com: sopro audível; cinco anos de tratamento com doses maiores de 3 mg por semana; e, em pacientes que mantêm o tratamento após os 50 anos de idade.

Suspensão do tratamento com os agonistas da dopamina

A suspensão do tratamento do prolactinoma com agonista da dopamina ainda não tem regras claras. Isso porque, quando se suspende o tratamento há alta taxa de recidiva da hiperprolactinemia que, geralmente, associa-se com reexpansão tumoral.[3,37,50] A Pituitary Society recomenda a suspensão do medicamento sob observação após dois anos de tratamento, quando houver normalização da prolactina e diminuição de 50% ou mais no volume do tumor.[51] Para outros, deve-se considerar a suspensão do agonista a cada dois anos, quando se obtiver normalização da prolactina e quando a ressonância magnética não revelar anormalidades.[3]

Colao e colaboradores[52] avaliaram o efeito da retirada da cabergolina em 200 doentes: 25 com hiperprolactinemia não tumoral, 105 com microprolactinomas e 70 com macroprolactinomas. Os critérios para suspensão foram: prolactina normal, desaparecimento ou redução de 50% ou mais do tumor e uma distância mínima de 5 mm do quiasma óptico. Foram avaliados de 24 a 96 meses após a retirada da cabergolina. A recidiva da hiperprolactinemia foi observada em 25,9% dos casos de hiperprolactinemia idiopática, 33,9% dos microprolactinomas e 53,1% dos macroprolactinomas.

Em revisão da literatura,[50] foi encontrado que a manutenção de

concentrações normais de prolactina após a suspensão do agonista somente ocorreu em 21% dos casos. A maior proporção foi com a hiperprolactinemia idiopática (32%), seguido pelo microprolactinoma (21%) e a macroprolactinoma (16%). O tempo de tratamento com a cabergolina é o fator mais importante para a retirada do agonista. Contudo, quando esses autores retiraram os resultados de Colao e colaboradores[52] descritos acima, a persistência de prolactina normal foi muito inferior: hiperprolactinemia idiopática (17%), seguido pelo microprolactinoma (19%) e macroprolactinoma (12%).

A recorrência da hiperprolactinemia após a suspensão do agonista é mais frequentemente observada nos primeiros seis meses a um ano da retirada do medicamento.[34]

É opinião dos autores deste capitulo que os pacientes com micro ou macroprolactinoma em que houve suspensão do tratamento com a cabergolina, devem ser acompanhados por toda a vida. Isso porque a recidiva pode ocorrer muitos anos após a suspensão do medicamento. As dosagens de prolactina devem ser usadas como diretriz para investigar com imagem o retorno do tumor.

Prolactinoma na gravidez

O tratamento do prolactinoma com agonistas da dopamina restaura a fertilidade em mais de 90% dos casos.[8,25]

O estrogênio produzido pela placenta provoca hipertrofia de lactotrofos e estímulo na produção de prolactina. Assim, a hipófise aumenta em um terço durante a gravidez. Esse é um fenômeno importante para o bom termo da gravidez. Contudo, esse estímulo do estrogênio pode também ser exercido no prolactinoma em mulheres que engravidaram. Além disso, a suspensão do agonista da dopamina recomendado no início da gravidez é outro fator a contribuir para o aumento do prolactinoma.[25]

Existem três situações que devem ser analisadas em mulheres com prolactinoma que engravidaram:[8,25] 1) os efeitos dos agonistas dopaminérgicos no desenvolvimento inicial do feto; 2) os efeitos da prolactina aumentada durante a gestação para o bom desenvolvimento do feto; e 3) o efeito das altas concentrações de estrogênio no crescimento tumoral.

A maior experiência com o uso da bromocriptina em relação à cabergolina em gestantes é um argumento para a sua utilização em mulheres que desejam engravidar.[27,28,36] Contudo, em levantamento da literatura,[8] mostrou que não há diferença significativa com o uso da bromocriptina ou cabergolina na ocasião da concepção das mulheres com prolactinoma comparadas àquelas normais quanto a: gravidez a termo; interrupção da gravidez; abortos espontâneos; gestação ectópica; mola hidatiforme; parto antes de 37 semanas ou depois de 37 semanas; gestação única ou múltipla; recém-nascido normal ou com malformação. Esses resultados foram semelhantes aos de outros autores em acompanhamentos de até 12 anos após a exposição à cabergolina na gravidez.[25,53]

Após a concepção, o agonista deve ser suspenso durante toda a gestação e até o final da amamentação. Isso porque o aumento fisiológico da

prolactina na gestação tem valor no preparo da mama para a produção do leite e na fisiologia normal do feto, já que é descrita a sua importância na neurogênese fetal em animais experimentais.[40,54,55]

Devido à presença de altas concentrações de estrogênio durante a gravidez, há o risco potencial de ocorrer aumento do tumor. Em revisão de 16 estudos,[56] foi constatado que 1,6% dos microadenomas manifestavam sintomas de aumento do tumor (cefaleia e alterações da visão, ou ambos) e em 4,7% ocorreu crescimento assintomático do tumor. Contudo, os macroadenomas tiveram aumento do tumor com sintomas compressivos em 15,5% dos casos e, assintomático, em 8,5%. Em outro estudo, constatou-se que o crescimento do microadenoma situa-se entre 2% e 3% dos casos, e aquele dos macroadenomas entre 20% e 30%.[25]

Caso ocorram sinais de compressão de áreas nobres, como alteração visual e cefaleia, deve-se então instituir o tratamento com a cabergolina porque essa tem efeito mais efetivo sobre o tumor do que a bromocriptina.[25,53] Mas assim que ocorra o parto necessita-se suspender o tratamento, porque não ocorre crescimento tumoral pela diminuição do estrogênio. Além disso, há a necessidade da amamentação do recém-nascido. O estímulo das mamas não é fator para o crescimento do tumor.[4,25,53]

Sugere-se que nos macroprolactinomas seja feita ressonância magnética da região da sela turca, sem contraste, entre a 28ª e a 32ª semana para avaliar o crescimento tumoral e decidir se há a necessidade de instituir tratamento com a cabergolina.[25]

A cirurgia transesfenoidal deve ser evitada porque aumenta o risco de perda fetal de 3 a 5 vezes, no segundo semestre da gravidez.[25] Contudo, o tratamento cirúrgico de grandes tumores antes da gravidez pode melhorar a ação dos agonistas da dopamina e, também, prevenir o aumento tumoral durante a gravidez.[8,25]

Não há necessidade de dosar prolactina durante a gravidez porque o seu aumento fisiológico confunde com aquele do tumor.[25]

Cerca de 40% das mulheres com micro ou macroprolactinoma de tamanho moderado, podem ter remissão do tumor após uma ou mais gestações.[25]

Recomenda-se a dosagem da prolactina três meses após o parto e a ressonância magnética da região da sela dois meses após o fim da lactação.[25]

Uso de estrogênio nas mulheres com prolactinoma

O uso de pílulas anticoncepcionais ou reposição hormonal na pós-menopausa merece comentário porque o estrogênio possui efeito estimulatório nas células hipofisárias produtoras de prolactina.[57]

Esses usos devem ser analisados de formas diferentes se a mulher tem microprolactinoma ou macroprolactinoma. Em relação ao microprolactinoma, a pesquisa clássica de Clorenblum e Donovan (1993)[58] mostrou que o uso de estrogênio e progestínico é seguro tanto na reposição hormonal quanto na contracepção. Existe a recomendação da Pituitary Society, em 2006, do uso de pílula anticoncepcional em mulheres com microprolacti-

noma que não desejavam engravidar, em vez do uso de agonistas da dopamina.[51] Em artigo de revisão, é sugerido que doses de 30 mcg ou menos de etinilestradiol podem ser usadas em portadoras de microprolactinoma com segurança.[57] Contudo, desde que a manutenção da prolactina alta acarreta vários problemas na saúde, como resumido acima, aconselhamos associar ao estrogênio o agonista.

Nas mulheres com macroprolactinoma deve-se ter mais cautela porque existe o potencial de o estrogênio exercer ação de estímulo sobre as células tumorais. A decisão para o uso do estrogênio em situações de reposição hormonal e de contracepção deve ser analisada caso a caso. Contudo, o seu uso deve ser monitorado com ressonância magnética da região selar para monitoramento do tamanho do tumor.

Tratamento cirúrgico do prolactinoma

As indicações de cirurgia são: resistência ou intolerância ao agonista; doenças psiquiátricas que contraindicam o tratamento com o agonista da dopamina; e apoplexia hipofisária.[3,39] Alguns preconizam também em tumores que comprimem o quiasma óptico, mas na maioria das vezes o uso da cabergolina pode diminuir o tamanho do tumor o suficiente para não ser necessária a cirurgia.

Deve-se ter preferência pela via transefenoidal. Em serviços com boa experiência, os resultados são muito bons para microadenomas; mas, para os macroprolactinomas, a possibilidade de retirada total do adenoma não é muito frequente.[3,39]

Em interessante avaliação do custo-benefício do tratamento, observou-se que a cirurgia transesfenoidal é melhor em relação ao uso crônico por 5 a 10 anos de cabergolina ou bromocriptina.[59]

Tratamento radioterápico do prolactinoma

A radioterapia não é boa opção para o tratamento do prolactinoma. Geralmente, ocasiona a parada de crescimento do tumor, mas não normaliza a prolactina.[3,39]

Pode estar associada a aumento de risco de acidente vascular cerebral, hipopituitarismo, lesões de quiasma óptico e tumor cerebral secundário. No caso de não haver outra alternativa de tratamento, deve-se dar preferência às técnicas de radioterapia mais modernas, como a *gamma-knife*, ou a radioterapia fracionada.[3,34,39]

Referências

1. Vilar L, Naves LA, Fleseriu M. Avaliação diagnóstica da hiperprolactinemia. In: Vilar L, ed. Endocrinologia Clinica. 6ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan: 2016; p. 3-14.
2. Vieira JGH. Macroprolactinemia. Arq Bras Endocrinol Metab. 2002;46:45-50.
3. Klibanski A. Clinical Practice. Prolactinomas. N Engl J Med. 2010;362:1219-26.
4. Auriemma RS, Granieri L, Galdiero M, et al. Effect of cabergoline on metabolism in prolactinoma. Neuroendocrinology. 2013;98:299-310.
5. Schwetz V, Librizzi R, Trummer C, Theiler G, Stiegler C, Pieber TR, et al. Treatment of hyperprolactinemia reduces total cholesterol and LDL in patients with prolactinomas. Metab Brain Dis. 2016;Aug 15 [Epub ahead of prints].
6. D'Sylva C, Khan T, van Uum S, Fraser LA. Osteoporotic fractures in patients with untreated hyperprolactinemia vs. those taking dopamine agonists: a systematic review and meta-analysis. Neuro Endocrinol Lett. 2015;36:745-9.
7. Vilar L, Naves LA, Casulari LA. Hiperprolactinemia – problemas no diagnóstico. Brasília Méd. 2005;42:41-7.
8. Molitch ME. Management of the pregnant patient with prolactinoma. Eur J Endocrinol. 2015;172:R205-R213.
9. Vilar L, Naves LA, Casulari LA, Freitas MC, Montenegro R, Barros AI, et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian Multicenter Study with 1234 patients. J Endocrinol Invest. 2008;31:436-44.
10. Botelho CHA, Magalhães AV, Mello PA, Schmitt FC, Casulari LA. Expression of p53, Ki-67 and c-erb B2 in growth hormone- and/or prolactin-secreting pituitary adenomas. Arq Neuro-Psiquiat. 2006;64:60-6.
11. Casulari LA, Celotti F, Naves LA, Domingues L, Papadia C. Persistence of hyperprolactinemia after treatment of primary hypothyroidism and withdrawal of the long term use of estrogen. Are the tuberoinfundibular dopaminergic neurons permanently lesioned? Arq Brasil Endocrinol Metab. 2005;49:469-72.
12. Vilar L, Moura E, Canadas V, Gusmão A, Campos R, Leal E, et al. Prevalência da macroprolactinemia entre 115 pacientes com hiperprolactinemia. Arq Bras Endocrinol Metab. 2007;51:86-91.
13. Motta LDC, Gandulfo V, Simões P, Zaconeta A, Silva NC, Motta LACR. Hiperprolactinemia: avaliação etiológica, clínica e laboratorial. Rev Bras Ginecol Obstet. 1997;19:573-86.
14. Casulari LA, Barboza Filho RF, Motta LDC. A síndrome dos ovários policísticos não está associada com hiperprolactinemia. Brasília Méd. 2007;44:62-7.
15. Zacur HA, Foster. Hyperprolactinemia and polycystic ovary syndrome. Sem Reprod Endocrinol. 1992;10:236-42.
16. Lunde O. Hyperprolactinemia in polycystic ovary syndrome. Ann Chir Gynaecol. 1981;70:97-201.
17. Frank S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. Clin Endocrinol. 1989;1:87-119.

18. Barboza Filho R, Domingues L, Naves L, Ferraz E, Alves A, Casulari LA. Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia are distinct entities. Gynecol Endocrinol. 2007;23:267-72.
19. Moraes LAM, Maciel GAR, Sá MRS, Machado LV, Marinho RM, Baracat ES. Sindrome dos ovários policísticos. Projeto Diretrizes (AMB & CFM). 2002;2:347-56.
20. Buvat J, Herbaut MB, Marcolin G, Racadot A, Fourlinnie JC, Beuscart R, et al. A double blind controlled study of the hormonal and clinical effects of bromocriptine in the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1986;63:119-24.
21. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, Magrini O, Paradisi R, Pallotti G, et al. Post-menarchal evolution of endocrine pattern and ovarian aspect in adolescents with menstrual irregularities. Fertil Steril. 1987;48:78-85.
22. Soto-Pedre E, Newey PJ, Bevan JS, Greig N, Leese GP. The epidemiology of hyperprolactinaemia over 20 years in the Tayside region of Scotland: the Prolactin Epidemiology, Audit and Research Study (PROLEARS). Clin Endocrinol (Oxf). 2016 Jul 19. [Epub ahead of print]
23. Daly AF1, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:4769-75.
24. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). Clin Endocrinol (Oxf). 2010;72:377-82.
25. Maiter D. Prolactinoma and pregnancy: From the wish of conception to lactation. Ann D'Endocrinol. 2016;77:128-34.
26. Wong A, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Update on prolactinomas. Part 1. Clinical manifestations and diagnostic challenges. J Clin Neurosci. 2015;22:1562-7.
27. Delemer B. Prolactinomas: diagnosis and treatment. Presse Med. 2009;38:117-24.
28. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008;37:67-99.
29. Frieze TW, Mong DP, Koops MK. "Hook effect" in prolactinomas: case report and review of literature. Endocrine Pract. 2002;8:296-303.
30. Vilar L, Naves LA, Freitas MC, Moura E, Canadas V, Campos R, Albuquerque JL, Lyra R, Casulari LA. Clinical and laboratorial features greatly overlap in patients with macroprolactinemia and monomeric hyperprolactinemia. Minerva Endocrinol. 2007;32:79-86.
31. Sá MFS, Rodovalho-Callegari FV, Patta MC, Lizarelli PM, Vieira CS, Maranhão TMO. Macroprolactinemia: as vantagens do rastreamento na prática clínica. Rev Bras Ginecol Obstet. 2010;32:311-4.
32. Hu J, Zheng X, Zhang W, Yang H. Current drug withdrawal strategy in prolactinoma patients treated with cabergoline: a systematic review and meta-analysis. Pituitary. 2015;18:745-51.
33. Bo QJ, Wang ZM, Li XB, Ma X, Wang CY, de Leon J. Adjunctive metformin

for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: A systematic review. Psychiatry Res. 2016;237:257-63.

34. Wong A, Eloy JÁ, Couldwell WT, Liu JK. Update on prolactinomas. Part 2. Treatment and management strategies. J Clin Neurosci. 2015;22:1568-70.
35. Vilar L, Casulari LA. Agonistas dopaminérgicos para prolactinomas: quando, quanto e por quanto tempo? Brasília Med. 2009;46:267-75.
36. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. Endocr Rev. 2006;27:485-534.
37. Mann WA. Treatment for prolactinomas and hyperprolactinaemia: a lifetime approach. Eur J Clin Invest. 2011;41:334-42.
38. Colao A, Lombardi G, Annunziato L. Cabergoline. Expert Opin Pharmacother. 2000;1:555-74.
39. Tirosh A, Shimon I. Current approach to treatments for prolactinomas. Minerva Endocrinologica. 2016;41:316-23.
40. Fernandez I, Touraine P, Goffin V. Prolactin and human tumourogenesis. J Neuroendocrinol. 2010;22:771-7.
41. Bernichtein S, Touraine P, Goffin V. New concepts in prolactin biology. J Endocrinol. 2010;206:1-11.
42. LePensee EW, Ben-Jonathan N. Novel roles of prolactin and estrogens in breast câncer: resistance to chemotherapy. Endocr Relat Cancer. 2010;17:R91-107.
43. Froes Brandão D, Strasser-Weippl K, Goss PE. Prolactin and breast câncer: the need to avoid undertreatment of serious psychiatric illnesses in breast cancer patients: a review. Cancer. 2016;122:184-8.
44. Molitch ME. Management of medically refractory prolactinoma. J Neurooncol. 2014;117:421-8.
45. Gonzaga MFM. Prolactinomas resistentes aos agonistas da dopamina: estudo de série de casos. [dissertação]. Brasília: Universidade de Brasília; 2016.
46. Motta LACR, Mello PA, Lacerda CM, Pereira Neto A, Motta LDC, Farage Filho M. Pituitary apoplexy: clinical course, endocrine evaluations and treatment analysis. J Neurosurg Sci. 1999;43:25-36.
47. Caputo C, Prior D, Inder WJ. The need for annual echocardiography to detect cabergoline-associated valvulopathy in patients with prolactinoma: a systematic review and additional clinical data. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3(11):e10.
48. Valassi E, Klibanski A, Biller BM. Clinical Review: Potencial cardiac valve effects of dopamine agonists in hyperprolactinemia. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:1025-33.
49. Ezenkova A, Shabani R, Kalinov K, Zacharieva S. Increased prevalence of subclinical cardiac valve fibrosis patients with prolactinomas on long-term bromocriptine and cabergoline treatment. Eur J Endocrinol. 2012;167:17-25.
50. Dekkers OM, Lagro J, Burman P, Jorgensen JO, Romijn JA, Pereira AM. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:43-51.
51. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte J, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et

al. Guidelines of Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinoma. Clin Endocrinol. 2006;65:265-73.

52. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Pivonello R, Lombardi G, et al. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. N Engl J Med. 2003;349:2023-33.
53. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinoma, cabergoline, and pregnancy. Endocrine. 2014;47:64-9.
54. Shingo T, Gregg C, Enwere E, Fujikawa H, Hassam R, Geary C, et al. Pregnancy-stimulated neurogenesis in the adult female forebrain mediated by prolactin. Science. 2003;299:117-20.
55. Khodr CE, Hurley DL, Phelps CJ. Prolactin induces tuberoinfundibular dopaminergic neurone differentiation in Snell dwarf mice if administered beginning at 3 days of age. J Neuroendocrinol. 2009;21:558-67.
56. Molitch ME. Pregnancy and the hyperprolactinemic woman. N Engl J Med. 1985;312:1365-70.
57. Christian-Mâitre S, Decemer B, Touraine P, Young J. Prolactinoma and estrogens: pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy. Ann Endocrinol (Paris). 2007;68:106-12.
58. Corenblum B, Donovan L. The safety of physiological estrogen plus progestin replacement therapy and with oral contraceptive therapy in women with pathological hyperprolacyinemia. Fertil Steril. 1993;59:671-3.
59. Jethwa PR, Patel TD, Hajart AF, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Cost-effectiviness analysis of microscopic and endoscopic transsphenoidal surgery versus medical therapy in the management of microprolactinoma in United States. World Neurosurgery. 2016;87:65-76.

04 HIPERANDROGENISMO

Adriano Bueno Tavares

Problema clínico relevante nos consultórios de ginecologia, o excesso de hormônios androgênicos na circulação sanguínea tem em sua origem, entre outras situações clínicas, a síndrome dos ovários policísticos

04 Hiperandrogenismo

Adriano Bueno Tavares

INTRODUÇÃO

Hiperandrogenismo constitui um termo para descrever as repercussões clínicas que a mulher experimenta em virtude de um excesso de hormônios androgênicos na circulação sanguínea. Os androgênios são hormônios esteroides que fazem parte da fisiologia normal da mulher, tendo responsabilidade sobre a trofia muscular, a libido e o padrão de crescimento de pelos corporais.

A testosterona é o principal androgênio circulante, tendo papel ativo nas ações sobre o cérebro e os músculos, enquanto que para atuar na pele, sobretudo sobre a glândula sebácea e o folículo piloso, necessita de conversão à diidro-testosterona (DHT) por meio da ação da enzima 5α-reductase. Considerando a interação desses dois hormônios sobre os receptores de androgênios, a DHT possui uma interação mais estável e potente sobre os referidos receptores.

A androstenediona, a diidro epiandrostenediona (DHEA) e sua forma sulfatada (DHEAS) são, na verdade, formas precursoras de androgênios, necessitando de conversão numa série de tecidos, como fígado, pele e tecido adiposo, para desencadearem atividade androgênica.

Os androgênios realizam suas ações por meio de receptores do tipo nucleares, assim como os demais hormônios esteroides, a partir do que interferem na expressão de genes e, consequentemente, das proteínas por eles codificadas. Assim, pela maior ou menor produção dessas proteínas, ocorrem os efeitos dos hormônios androgênicos.

Os compostos com atividade antiandrogênica também se ligam aos receptores androgênicos, porém impedindo que essa regulação dos genes sobre influência dos androgênios ocorra. Na pele, inibidores da enzima 5α-reductase também ocasionam redução da atividade androgênica.

Os androgênios circulam na corrente sanguínea ligados à globulina carreadora de hormônios sexuais (SHBG), sendo que apenas 1% a 2% da sua forma circulante encontram-se na forma livre no plasma. A testosterona não ligada à SHBG constitui a forma biologicamente ativa deste hormônio, sendo a regulação da produção da SHBG pelo fígado um importante mecanismo no desencadeamento de alguns tipos de hiperandrogenismo.

Neste sentido, os androgênios e a hiperinsulinemia têm ação inibitória sobre o fígado na produção de SHBG, resultando numa maior fração de androgênios biologicamente ativos circulantes no plasma, como pode ser evidenciado na síndrome dos ovários policísticos (SOP). Em mulheres obesas, a hiperinsulinemia parece também ter um papel importante quanto ao surgimento de hiperandrogenismo.

Em contrapartida, os estrógenos exógenos, como aqueles presentes na composição dos anticoncepcionais orais, estimulam a produção hepática de SHBG, podendo ocasionar melhora

dos sinais de hiperandrogenismo.

PRODUÇÃO ANDROGÊNICA

As glândulas adrenais e os ovários são os principais responsáveis pela produção de hormônios androgênicos por meio da secreção direta destes hormônios na circulação sanguínea. Na mulher, em condições normais, 30% a 50% da testosterona circulante advêm desta secreção direta, sendo ovários e glândulas adrenais responsáveis por igual parte desta secreção. A outra metade da quantidade de testosterona plasmática é oriunda da conversão de precursores androgênicos em tecidos periféricos, principalmente o tecido adiposo. No hiperandrogenismo observado em mulheres com SOP, quanto maior o nível de testosterona circulante, maior parece ser a contribuição ovariana, embora uma pequena parcela destas mulheres possa também ter uma secreção androgênica de origem adrenal aumentada. De um modo geral, os ovários e as glândulas adrenais contribuem para a produção androgênica tanto em mulheres normais como hiperandrogênicas.

Pode-se dizer que, em verdade, os androgênios são produtos intermediários da produção do cortisol nas glândulas adrenais, e, do estrogênio, nos ovários. Nas adrenais, o principal passo para a produção da androstenediona é por meio da DHEA, embora a 17 hidróxi-progesterona (17-OH PG) possa constituir um importante precursor desse hormônio, sobretudo quando da deficiência da enzima 21-hidroxilase, a forma mais comum de hiperplasia adrenal congênita (HAC). Outras duas importantes enzimas que determinam a produção de androgênios são a 3β-hidróxi-esteróide desidrogenase (3βHSD) e 17-20 desmolase.

A produção androgênica está aumentada em muitas mulheres hirsutas ovulatórias e anovulatórias, o que pode ocorrer devido a deficiências leves da 21-hidroxilase, ou mais, raramente da (3βHSD) ou 11-hidroxilase. Alternativamente, a hiperprolactinemia pode ser causa de hiperandrogenismo adrenal.

Testosterona e androstenediona são ambas secretadas pelos ovários. Esses androgênios são produzidos a partir de células do estroma ovariano sob a dependência da ação do hormônio luteinizante (LH). A produção de testosterona continua após a menopausa, embora não aumente. Acredita-se que o hiperandrogenismo ovariano ocorra, pelo menos em parte, de um relativo aumento do LH.

A síntese androgênica na pele é um importante aspecto da síndrome hiperandrogênica, tendo em vista, que os sinais clínicos cutâneos deste problema dependem da conversão da testosterona em DHT pela 5α-reductase. Assim, numa situação de hiperandrogenemia, ocorre aumento da atividade dessa enzima.

CAUSAS DE HIPERANDROGENISMO

Conforme já visto, a produção androgênica deve-se basicamente à secreção direta destes hormônios pelas glândulas adrenais e ovários. Assim, podemos separar as causas de hiperandrogenismo entre aquelas de origem adrenal e as de gênese ovariana.

Entre as causas adrenais, a

principal situação é a deficiência congênita da 21-hidroxilase, que constitui uma doença autossômica recessiva, podendo ocorrer sob duas formas clínicas: a clássica e a não clássica. A forma clássica geralmente é diagnosticada no período neonatal e está associada à ocorrência de genitália ambígua. Acomete, em geral, um em cada 10.000 nascidos vivos. Já o tipo não clássico pode levar mais tempo para ser diagnosticado, podendo ocasionalmente surgir na puberdade como um caso de hiperandrogenismo. Essa forma da HAC tem prevalência de 0,2% na população geral. Dentre outras causas de hiperandrogenismo podemos citar a síndrome de Cushing, tumores adrenais virilizantes e ectópicos produtores de corticotrofina (ACTH).

Considerando o hiperandrogenismo de origem ovariana, a SOP constitui disparadamente a causa mais frequente. A prevalência da SOP pode atingir até 10% das mulheres em idade reprodutiva. Alternativamente, deve-se pensar em resistência insulínica severa e tumores ovarianos virilizantes.

QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico do hiperandrogenismo pode variar amplamente de espectro em decorrência da produção endógena de androgênios, da biodisponibilidade destes e de sua metabolização pelo organismo. Ademais, observa-se também ampla variabilidade individual, de mulher para mulher, quanto da resposta dos receptores à ação dos androgênios. O espectro clínico do hiperandrogenismo pode incluir hirsutismo, produção sebácea aumentada e acne, calvície de padrão androgênica, anovulação crônica, que pode resultar em irregularidade menstrual ou amenorreia, bem como infertilidade por fator ovulatório. Em casos mais extremos, pode ocorrer também hipertrofia muscular, hipertrofia clitoriana, alteração no timbre vocal, que pode paulatinamente tornar-se mais grave. Esses são sinais característicos de grande excesso androgênico ou virilização, casos em devemos suspeitar de condição neoplásica. Acantose *nigricans* é um sinal de resistência insulínica que frequentemente acompanha o hiperandrogenismo em mulheres com SOP.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Na avaliação laboratorial do hiperandrogenismo faz parte a dosagem dos seguintes hormônios:

- Testosterona sérica – níveis inferiores a 170ng/dl tornam improvável a presença de um tumor secretor de androgênio, embora se deva recorrer a exames por imagens para que a exclusão seja feita em definitivo. Os níveis de testosterona nas mulheres com SOP podem variar entre estar no limite superior da normalidade, podendo atingir níveis de até 300ng/dl.

- 17 Hidróxi-Progesterona sérica – devido à possibilidade da ocorrência de HAC de início tardio e sendo a deficiência da enzima 21-hidroxilase a causa mais comum desse problema, faz-se necessária a dosagem deste subproduto da esteroidogênese androgênica. A dosagem deve ocorrer entre 7 e 9 horas da manhã. Valores abaixo de 200µg/dl revelam normalidade, acima

de 1.500µg/dl geralmente ocorrem nos casos de homozigose para a deficiência, enquanto valores intermediários entre 200 e 1.500µg/dl, podem corresponder a casos de heterozigose, devendo ser adicionalmente submetidos ao teste de estímulo à cortrosina.

- Prolactina sérica – é importante ressaltar que um certo número de casos de mulheres com SOP pode apresentar hiperprolactinemia como consequência deste problema, embora em níveis não muito elevados. A hiperprolactinemia secundária aos prolactinomas deve ser investigada como causa de hiperandrogenismo.

- DHEAS – sua dosagem é importante nos casos de tumor adrenal secretor de androgênio.

- FSH e LH séricos – a dosagem do FSH justifica-se, pois alguns casos de hiperandrogenismo estão ligados à falência ovariana prematura, enquanto níveis relativamente aumentados de LH em relação ao FSH são comuns nos casos de SOP.

- TSH sérico – os casos de hipertireoidismo ou hipotireoidismo geralmente devem ser acompanhados de alterações clínicas. Em todo caso, a dosagem de TSH sérico sozinha é suficiente como rastreamento destas doenças em situações de hiperandrogenismo.

- Rastreamento para resistência insulínica e diabetes melito – a dosagem de insulina sérica bem como a glicemia são importantes nos casos de hiperandrogenismo, no intuito de avaliar a presença de resistência insulínica ou mesmo situações de intolerância a glicose ou ainda de diabetes melito. Algumas vezes a glicemia de jejum não se mostra alterada, mas em alguns casos o teste de tolerância com sobrecarga de glicose revela casos não identificados de alteração do metabolismo glicídico. Essas são situações comuns em mulheres com SOP, tendo em vista a participação da resistência insulínica na patogênese desta endocrinopatia.

- Exame de imagem – no intuito de excluir tumores secretores de androgênios, a investigação das adrenais por imagem deve ser realizada por meio de tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética. Já em relação aos ovários, pode-se lançar mão da ecografia pélvica transvaginal ou ainda os exames anteriormente mencionados para as adrenais.

TRATAMENTO

O tratamento do hiperandrogenismo deve ser particularizado a cada mulher considerando-se as diversas opções terapêuticas. Em relação ao hirsutismo, é possível lançar mão de tratamentos que objetivam a redução dos pelos. Esse tipo de tratamento, todavia, não altera o curso da doença, ocasionado apenas alívio estético para a mulher. Neste sentido, é possível fazer uso de métodos de depilação por raspagem, química (ceras) e por eletrólise, destacando-se que apenas esta última modalidade leva a uma redução definitiva de pelos. Outro recurso para a melhora do aspecto estético é o clareamento dos pelos.

Do ponto de vista comportamental, algumas mudanças no estilo de

vida podem contribuir para melhorar o quadro de hiperandrogenismo, sobretudo medidas que levem à redução do peso corporal em mulheres com sobrepeso ou obesas, como a atividade física regular e a reeducação dietética. Apoio psicológico também deve ser considerado para algumas mulheres com esse problema, de modo a ajudá-las em relação à autoimagem, podendo auxiliar na redução de peso corporal.

Dentre os tratamentos farmacológicos, podemos citar o uso de contraceptivos orais, de agonistas de GnRH, da supressão adrenal com corticóide e o uso de antiandrogênios. A indicação de opções farmacológicas deverá ser individualizada com base no problema de base causador do hiperandrogenismo.

Os contraceptivos hormonais de ação anovulatória levam a uma diminuição da produção androgênica ovariana por inibição da secreção de LH, por uma relativa diminuição da secreção androgênica adrenal e por aumento da SHBG.

Dentre os antiandrogênios, a espironalactona, a ciproterona e a flutamida são igualmente efetivos, embora dependam da resposta individual de cada mulher. Considerando a afinidade de cada um deles com o receptor androgênico, observa-se vantagem em relação à espironalactona, com uma afinidade de 67% quando comparada à DHT (base de 100%). Ela pode ser administrada isoladamente, mas acarreta efeitos adversos como irregularidade menstrual, sendo mais eficiente em uso conjunto com contraceptivos orais.

Outra possibilidade terapêutica é o uso de finasterida, um medicamento inibidor da 5α-reductase, podendo ser uma opção terapêutica importante nas repercussões do hiperandrogenismo sobre a pele.

CONCLUSÃO

O hiperandrogenismo constitui um problema clínico relevante nos consultórios de ginecologia. Deve ser abordado com cuidado devido a sua importância epidemiológica e a suas repercussões a curto e longo prazo. Embora outras situações clínicas possam aparecer como causa do problema, devemos lembrar a relevância da SOP na gênese desta condição clínica, situação bastante comum no dia a dia ginecologista.

Referências

Trakakis E, Basios G, Trompoukis P, Labos G, Grammatikakis I, Kassanos D. Gynecol Endocrinol. 2010 Jan;26(1):63-71. An update to 21-hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia.

Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Nat Rev Endocrinol. 2011 Jan 25. [Epub ahead of print] Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis.

Grino PB, Griffin JE, Wilson JD. Endocrinology. 1990 Feb;126(2):1165-72. Testosterone at high concentrations interacts with the human androgen receptor similarly to dihydrotestosterone.

Eden JA, Place J, Carter GD, Alaghband-Zadeh J, Pawson ME. Clin Endocrinol (Oxf). 1989 Mar;30(3):323-32. The role of chronic anovulation in the polycystic ovary syndrome: normalization of sex-hormone-binding globulin levels after clomiphene-induced ovulation.

Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, Clore JN, Blackard WG. J Clin Endocrinol Metab. 1991 Jan;72(1):83-9. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome.

Longcope C. Clin Endocrinol Metab. 1986 May;15(2):213-28. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females.

Pang SY, Lerner AJ, Stoner E, Levine LS, Oberfield SE, Engel I, New MI. J Clin Endocrinol Metab. 1985 Mar;60(3):428-39. Late-onset adrenal steroid 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. I. A cause of hirsutism in pubertal and postpubertal women.

Rittmaster RS, Loriaux DL. Ann Intern Med. 1987 Jan;106(1):95-107. Hirsutism.

Abraham GE. J Clin Endocrinol Metab. 1974 Aug;39(2):340-6. Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens during the menstrual cycle.

Mahajan DK. Endocrinol Metab Clin North Am. 1988 Dec;17(4):751-69. Steroidogenesis in human polycystic ovary.

Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E; American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society (AES). Endocr Pract. 2015 Nov;21(11):1291-300. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in Evaluation and Treatment of Policystic Ovary Syndorme.



SÍNDROME PRÉ-MENSTRUAL E TRANSTORNO DISFÓRICO PRÉ-MENSTRUAL

Lizandra Moura Paravidine Sasaki
Lívia Custódio Pereira
Larissa Maciel Ribeiro

Estratégia de tratamento sugere intervenções pscicossociais não farmacológicas em casos de falhas, efeitos colaterais importantes ou contraindicações ao uso de determinados medicamentos

05 Síndrome pré-menstrual e transtorno disfórico pré-menstrual

Lizandra Moura Paravidine Sasaki
Lívia Custódio Pereira
Larissa Maciel Ribeiro

INTRODUÇÃO

Um conjunto de sintomas físicos e psicológicos que ocorre na fase lútea do ciclo menstrual, mais precisamente na semana que antecede a menstruação, e cessa logo após o término do período menstrual, caracteriza a síndrome pré-menstrual (SPM) ou tensão pré-menstrual (TPM)[1-3].

Embora os mais de 150 sinais e sintomas possíveis da SPM ocorram de forma idiossincrásica e variável entre ciclos, o quadro pode ser suficientemente intenso para interferir de forma negativa sobre a qualidade de vida de suas portadoras, provocando prejuízos à convivência social e à produtividade no trabalho, assim como desinteresse por atividades normalmente agradáveis.[4, 5].

Em casos mais severos, os sentimentos de tristeza e ansiedade durante a SPM podem resultar até em tentativas de suicídio [6].

Sintomas psicológicos pré-menstruais mais intensos caracterizam, por sua vez, o transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM), transtorno este considerado uma desordem distinta da SPM segundo o 5 º Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), publicado pela Sociedade Americana de Psiquiatria com o intuito de alertar ginecologistas e psiquiatras sobre envolvimento crítico do ciclo menstrual nas desordens psiquiátricas.[7]

EPIDEMIOLOGIA

A SPM atinge aproximadamente 50% a 80% das mulheres em idade reprodutiva, sendo que cerca de 3% a 8% são acometidas pela forma mais severa - TDPM.[8]

Entre as mulheres brasileiras residentes em áreas urbanas, estudo apontou incidência dos sintomas pré-menstruais em 87,5% das mulheres entrevistadas[9].

ETIOLOGIA

A etiologia da SPM é uma área ativa de investigação. A associação entre o aparecimento dos sintomas e a fase final do ciclo menstrual assim como a ausência dos sintomas em ciclos anovulatórios, gestação e menopausa sugerem que a flutuação hormonal cíclica é um componente chave na patogênese da SPM [7, 8].

Distúrbios hormonais envolvendo esteroides sexuais e prolactina, variações da resposta fisiológica ao óxido nítrico (NO), prostaglandinas, além de alterações na atividade de substâncias reguladoras da retenção ou eliminação de sal e água no organismo, como a renina e a aldosterona, hipoglicemia e deficiências de vitaminas e minerais também são associados à SPM.[10, 11].

Alterações na função do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, incluindo níveis basais de cortisol mais elevados. assim como a redução dos níveis

de endorfinas e alterações significativas das vias neuronais de importantes neurotransmissores, como serotonina e dopamina durante a fase lútea, também associam-se à SPM, segundo alguns estudos.[6, 7]

Contudo, ainda não se pode determinar em que extensão os transtornos pré-menstruais são resultantes dessas alterações orgânicas ou de fatores ambientais, domésticos e socioculturais, acreditando-se que sejam resultantes de disfunção neuropsicoendócrina multifatorial, não lhes cabendo explicação etiopatogênica por um único mecanismo[12-14]

DIAGNÓSTICO

Os sinais e sintomas pré-menstruais podem aparecer desde as primeiras menstruações, sendo que aproximadamente 95% das pacientes apresentam associação de mais de um sinal e/ou sintoma em cada ciclo menstrual.[13]

Ansiedade, irritabilidade, fadiga, mudança de humor, cefaleia, câimbras, dor mamária e dores musculares/articulares associadas ao edema secundário à retenção hídrica, compõem o grupo de sinais e sintomas pré-menstruais mais frequentes entre as mulheres.

Em razão da grande variedade de sinais e sintomas descritos, o diagnóstico da SPM deve ser estabelecido por criteriosa anamnese e após a exclusão de outras doenças que possam cursar com quadros clínicos semelhantes[15] (Tabela 1).

Tabela 1 – Diagnóstico diferencial da SPM

Desordens psiquiátricas	Desordens clínicas
Depressão maior	Endometriose
Distimia (depressão crônica leve)	Hipotireoidismo
Transtorno bipolar	Epilepsia
Ansiedade generalizada	Doenças autoimunes
Pânico	Dismenorreia
Perimenopausa	
Alergias	

CLASSIFICAÇÃO

Em razão da grande variedade clínica, a SPM pode ser classificada em quatro grandes grupos de acordo com os sintomas predominantes[11]:

(A) quando predominam ansiedade, irritabilidade e tensão nervosa[11]
(B) quando predominam sinais de retenção hídrica, como edema, dores abdominais, mastodinia e ganho ponderal [11]
(C) quando predominam a cefaleia; a fadiga, palpitações cardíacas e tremores[11]
(D) quando predomina o humor depressivo, associado a insônia, labilidade emocional, déficit de memória e de orientação [11]

De acordo com a severidade dos sintomas pré-menstruais, existe ainda uma diferenciação/classificação entre síndrome pré-menstrual (SPM) e transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM).

TDPM – Transtorno Disfórico Pré-Mentrual

De acordo com a Associação Americana de Psiquiatria, deve-se suspeitar desta condição quando se manifestam cinco ou mais sinais ou sintomas dentre os onze abaixo relacionados (Quadro 2) no período pré-menstrual em dois ciclos menstruais distintos, com ao menos um deles associado ao humor (humor depressivo, ansiedade/tensão, labilidade emocional, irritabilidade persistentes) e com prejuízos significativos da convivência social, familiar e profissional, excluindo-se outras desordens físicas ou emocionais [7, 15].

Quadro 2: Sinais ou sintomas da TDPM

Humor depressivo
Ansiedade/tensão
Mudanças de humor/labilidade emocional
Irritabilidade
Diminuição de interesse em atividades usuais
Dificuldade de concentração
Fadiga/letargia
Mudança de apetite/fome exacerbada
Insônia/sonolência
Sentimentos fora de controle
Sintomas físicos

TRATAMENTO

É importante considerar que nenhum tratamento alivia todos os sintomas de forma igual, portanto a abordagem individualizada e multidisciplinar faz-se comumente fundamental. As estratégias terapêuticas elaboradas por profissionais de diversas áreas não devem buscar fórmula terapêutica exata, mas adotar esquemas alinhados à realidade socioeconômica e às características de cada paciente, trabalhando com a adoção isolada ou combinada de mudanças dietéticas, exercícios físicos e fisioterapia, psicoterapia e medicamentos diversos.

Sugere-se que as mulheres com síndrome pré-menstrual documentem seus sintomas em detalhes, por pelo menos dois ciclos, a fim de melhorar o tratamento e permitir que as terapias sejam direcionadas especificamente para cada subgrupo de pacientes.[7]

As medidas não farmacológicas devem ser preferenciais ao uso de medicamentos, principalmente na abordagem inicial das pacientes com SPM.

Mudança em hábitos de vida

Além do alívio de sintomas comuns como estresse, irritabilidade e sono inadequado, os exercícios físicos promovem melhorias da capacidade cardiorrespiratória e do tônus muscular, com repercussões positivas sobre a postura e a consciência corporal, elemento fundamental para a manutenção da boa qualidade de vida.

Embora ainda existam controvérsias quanto à eficácia da atividade física no tratamento da SPM[3,16], acredita-se que a liberação de endorfinas e a alteração no nível dos hormônios esteroides circulantes decorrentes do exercício possam estar envolvidas na obtenção de melhorias das queixas pré-menstruais.[17]

Alimentação adequada também é recomendável nesses casos, devendo-se fracionar a dieta, reduzir a ingestão de alimentos ricos em cafeína, açúcar e álcool e dar preferência a carboidratos complexos e alimentos com baixo teor de gordura e açúcar [6].

Acupuntura

Dados de revisão sistemática com estudos clínicos randomizados e controlados publicada em 2015 sobre o uso da acupuntura no tratamento da síndrome pré-menstrual evidenciaram que houve redução dos sintomas em comparação ao estádio inicial[18]. Duas a quatro sessões já mostraram redução de 77,8% dos sintomas e, como 30 ou mais sessões não promoveram melhora progressiva dos sintomas, a frequência do tratamento não parece afetar o resultado final. Em adição, parece não haver diferença entre a realização do tratamento na fase lútea ou na fase folicular, não sendo necessária a restrição da intervenção somente à fase lútea do ciclo. [18]

Psicoterapia

Para o tratamento da síndrome pré-menstrual e do transtorno disfórico pré-menstrual ou em casos de falhas, efeitos colaterais importantes ou contraindicações aos tratamentos medicamentosos, intervenções psicossociais não farmacológicas são sugeridas para mulheres com qualquer tipo de alteração psíquica perimenstrual[19].

Estratégias de mudança comportamental e cognitiva utilizando técnicas que tratam ou modificam pensamentos problemáticos, emoções e comportamentos são indicadas para o manejo adequado dos transtornos psicológicos presentes na síndrome pré-menstrual [19].

Intervenções comportamentais comuns incluem estratégias de relaxamento, técnicas de exposição, treinamento de habilidades sociais, estratégias para resolução de problemas, modificação comportamental e reestruturação cognitiva, além de estratégias para controle de dor, ansiedade e depressão[19].

Em casos menos severos de síndrome pré-menstrual (SPM), muitas vezes a psicoterapia é suficiente e, ainda que o tratamento farmacológico seja indicado como primeira linha de abordagem terapêutica para o tratamento no transtorno disfórico pré-menstrual de acordo com o Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (ACOG), a abordagem psicoterápica é também essencial na TDPM.[25]

Tratamento medicamentoso

O tratamento medicamentoso deve ser preconizado para os casos refratários às medidas não farmacológicas de SPM e aos que caracterizam o TDPM.

Vitaminas e minerais, diuréticos, combinações hormonais, fitoterápicos e antidepressivos estão entre os mais utilizados.

- **Reposição de vitaminas e minerais e uso de placebo**

Vários estudos vêm sendo publicados sobre a eficácia da reposição de vitaminas e minerais no tratamento dos sintomas da SPM. O uso de carbonato de cálcio (1200 mg/dia), magnésio (250 mg/dia) e vitamina E (80 a 100 mg/dia) demonstrou ser mais efetivo que o placebo em alguns estudos[6, 20-22]. Doses maiores de piridoxina (>300 mg) podem, porém, estar associadas a desordens em nervos periféricos.[21]. São necessários mais estudos clínicos bem desenhados (controlados,

randomizados, duplo-cego) sobre este tema, entretanto, a fim de amparar estes resultados.[6]

Vale ressaltar que estudos demonstraram efeito significativo na melhora dos sintomas da síndrome pré-menstrual com uso de placebo.[23, 24] Parece que receber atenção pode positivamente afetar o status mental das participantes e, por consequência, o tratamento da síndrome pré-menstrual. [22]

- **Diuréticos**

O uso de diuréticos por curtos períodos e em doses baixas durante a fase lútea pode ser de utilizado no tratamento de pacientes com queixas pré-menstruais de edema ou retenção hídrica, incontroláveis por medidas dietéticas[25]. Estudos bem desenhados têm demonstrado redução do volume abdominal e do ganho de peso com uso da espironolactona (antagonista da aldosterona) em dose diária de 25 a 50 mg[26, 27]. Entretanto, o uso contínuo de diurético pode ativar o sistema renina-angiotensina-aldostertona, resultando em efeito rebote e acúmulo rápido de fluido assim que o diurético é descontinuado.[28]

- **Contraceptivos hormonais**

A observação de que mulheres anovulatórias não apresentam flutuações hormonais e, portanto, não têm SPM/ TDPM, sugere que agentes/ técnicas de supressão da ovulação são realmente eficazes no tratamento da SPM.

Estudos têm demonstrado que o uso de contraceptivos orais combinados (COC) fornece de forma consistente resultados favoráveis, pois possibilita a diminuição dos sintomas fisiológicos e emocionais da TPM devido à manutenção do estado hormonal mais estável e à minimização dos efeitos colaterais do sangramento de privação.[8]

A escolha do componente progestagênico parece influenciar no controle dos sintomas da TPM. Uma variedade de derivados da progesterona associados ao estrogênio como acetato de medroxiprogesterona, norestisterona e levonorgestrel tem sido estudada, sendo que os contraceptivos orais contendo a drospirenona como progestágeno provaram ser superiores ao placebo em estudos clínicos randomizados [28-31]

O regime de pausa de uso do contraceptivo hormonal parece também influenciar no controle de sintomas fisiológicos e emocionais da TPM. Sugere-se que há maior benefício no regime de pausa de 4 dias em relação à pausa de 7 dias.[8] O uso de contraceptivos hormonais combinados sem pausas também tem sido indicado no tratamento da SPM.[8]

Revisão da Cochrane não demonstrou que a progesterona isolada é um tratamento efetivo para a SPM, porém não demonstrou não ser. Mais estudos sobre este tema são necessários para avaliar efetividade e dose adequada da progesterona a ser utilizada.[32]

- **Análogos do hormônio liberador de gonadotrofina**

A menopausa química pode ser realizada utilizando-se o agonista do hormônio regulador da gonadotrofina (GnRH) com melhora dos sintomas

disfóricos pré-menstruais[7]. Entretanto, seu uso para o tratamento da SPM não é rotineiramente indicado, pois pode induzir a hipoestrogenismo prolongado, desmineralização óssea e aumento do risco cardiovascular, além de ser de alto custo. Essa estratégia somente é recomendada se houve falha do tratamento com uso de todas as outras terapias existentes e não deve ser utilizada por um período superior a seis meses.[7]

Embora a adição de terapia de reposição hormonal à base de estrogênio/progesterona possa ser utilizada juntamente com o agonista de GnRH para diminuir os riscos do estado hipoestrogênico induzido, pode também potencialmente resultar em recorrência dos sintomas pré-menstruais, sendo tal recorrência menor se associado o uso da tibolona – medicamento hormonal sem efeitos progesterona-símile[29].

- **Androgênios**

Outra terapia de supressão ovulatória inclui o danazol (um sintético androgênio com efeito antiestrogênico). Entretanto, o uso prolongado de danazol deve ser limitado devido a seus efeitos adversos, que incluem: aumento do risco cardiovascular, hiperplasia endometrial e aumento do risco de câncer estrogênio-dependente[29].

- **Fitoterápicos**

O alívio dos sintomas pré-menstruais tem sido alcançado em muitas pacientes com o uso de fitoterápicos, como a folha de framboesa, o gengibre, o óleo de prímula, a Cimicifuga racemosa, o *black cohosh*, o casco da videira, o Jingqianping (erva chinesa), Ginkgo biloba L, Xiao yao san (ou Dan Zhi Xiao yao san), *Hypericum perforatum, Crocus sativus, Elsholtzia splendens, Cirsium japonicum e Vitex Agnus castus*[18, 25].

Em revisão sistemática de 19 estudos clínicos controlados e randomizados publicada sobre o tema em 2015, a intervenção com uso de fitoterápicos demonstrou melhora de 50% ou mais dos sintomas da SPM frente ao grupo controle.[18] Entretanto, estudos clínicos mais bem desenhados em larga escala, multicêntrico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado são necessários para apoiar estes resultados, uma vez que algumas intervenções com os fitoterápicos tiveram somente um estudo para análise nesta revisão (18). Outros estudos ainda demonstram pouca ou nenhuma superioridade em relação aos placebos[33-35].

Ressalta-se que, embora não haja regulamentação destes medicamentos fitoterápicos pela Food and Drug Administration (FDA), não se podendo garantir, por este órgão fiscalizador, eficácia, efetividade ou segurança, não houve nenhum caso de evento adverso grave em revisão sistemática descrita acima [18, 25].

- **Psicoterápicos**

Embora drogas antidepressivas nem sempre estejam associadas ao alívio total das queixas pré-menstruais, os inibidores de recaptação da serotonina (ISRS) são considerados o tratamento padrão ouro para os casos mais severos de SPM e os casos de TDPM [7, 36].

O tratamento com esta classe de medicamentos (ISRS) pode limitar-

-se à fase lútea, porém pode também ser utilizado de forma contínua. A interrupção abrupta do tratamento no final de cada ciclo não aumenta o risco de sintomas rebotes e não há clara evidência de diferença na efetividade do tratamento entre estes dois modos de administração. [37, 38]

Dentre os ISRS, tanto a fluoxetina (dose diária de 10 a 20 mg), como a paroxetina (dose diária de 10 a 30 mg), a sertralina (dose diária de 50 a 150 mg) e o citalopram (dose diária de 20 a 40 mg) foram igualmente eficazes em estudos realizados[39]. Outros inibidores da recaptação serotonina/noradrenalina, como a venlafaxina e o serotoninérgico clomipramina também parecem ser efetivos no tratamento da SPM/TDPM [6].

Efeitos colaterais possíveis destes medicamentos são: náusea, astenia, insônia ou sonolência, fadiga, disfunções sexuais e diminuição de libido, irritabilidade, cefaleia e tremores, entre outros, sendo tais efeitos dose-dependentes. [37, 38]

Agentes GABAérgicos, como o alprazolam, podem potencialmente ser úteis para alguns pacientes com SPM/TDPM. Entretanto existem considerações sobre o potencial desenvolvimento de dependência e do efeito sedativo de tais agentes, não sendo usualmente recomendado como terapia de primeira linha[6].

Estudos com o ansiolítico agonista parcial de receptor serotoninérgico 5-HT1a - buspirone - têm sugerido bons resultados, especialmente em casos com alteração de libido.[29]

CONCLUSÃO

Considerando a alta prevalência e o impacto negativo da síndrome pré-menstrual na qualidade de vida das mulheres, profissionais de saúde devem priorizar o diagnóstico e tratamento da SPM em sua abordagem à paciente.

Entretanto, a fim de estabelecer conclusões definitivas sobre etiologia e tratamentos possíveis, há necessidade de estudos futuros com rigorosos critérios metodológicos.

.

Referências

1. Borenstein JE, Dean BB, Endicott J, Wong J, Brown C, Dickerson V, et al. Health and economic impact of the premenstrual syndrome. J Reprod Med. 2003;48(7):515-24.
2. Halbreich U. The diagnosis of premenstrual syndromes and premenstrual dysphoric disorder--clinical procedures and research perspectives. Gynecol Endocrinol. 2004;19(6):320-34.
3. Lustyk MK, Widman L, Paschane A, Ecker E. Stress, quality of life and physical activity in women with varying degrees of premenstrual symptomatology. Women Health. 2004;39(3):35-44.
4. Valadares GC, Ferreira LV, Correa Filho H, Romano-Silva MA. Transtorno disfórico pré-menstrual revisão: conceito, história, epidemiologia e etiologia. Revista de Psiquiatria Clínica. 2006;33:117-23.
5. Yonkers KA, O'Brien PM, Eriksson E. Premenstrual syndrome. Lancet. 2008;371:1200-10.
6. Cunningham J, Yonkers KA, O'Brien S, Eriksson E. Update on research and treatment of premenstrual dysphoric disorder. Harv Rev Psychiatry. 2009;17(2):120-37.
7. Hantsoo L, Epperson CN. Premenstrual Dysphoric Disorder: Epidemiology and Treatment. Curr Psychiatry Rep. 2015;17(11):87.
8. Ryu A, Kim TH. Premenstrual syndrome: A mini review. Maturitas. 2015;82(4):436-40.
9. Petta CA, Osis MJ, de Padua KS, Bahamondes L, Makuch MY. Premenstrual syndrome as reported by Brazilian women. Int J Gynaecol Obstet. 2010;108(1):40-3.
10. Rosenfeld R, Livne D, Nevo O, Dayan L, Milloul V, Lavi S, et al. Hormonal and volume dysregulation in women with premenstrual syndrome. Hypertension. 2008;51(4):1225-30.
11. Hargrove JT, Abraham GE. The incidence of premenstrual tension in a gynecologic clinic. J Reprod Med. 1982;27(12):721-4.
12. Levin AM. Pre-menstrual syndrome: a new concept in its pathogenesis and treatment. Med Hypotheses. 2004;62(1):130-2.
13. Nogueira CWM, Silva JLP. Prevalência dos Sintomas da Síndrome Pré-Menstrual. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. 2000;22(6):347-51.
14. Reid RL, Yen SS. Premenstrual syndrome. Am J Obstet Gynecol. 1981;139(1):85-104.
15. Freeman EW. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: definitions and diagnosis. Psychoneuroendocrinology. 2003;28 Suppl 3:25-37.
16. Stoddard JL, Dent CW, Shames L, Bernstein L. Exercise training effects on premenstrual distres and ovarian steroid hormones. Eur J Appl Physiol. 2007;99(1):27-37.
17. Daley A. Exercise and premenstrual symptomatology: a comprehensive re-

view. J Womens Health (Larchmt). 2009;18(6):895-9.
18. Jang SH, Kim DI, Choi MS. Effects and treatment methods of acupuncture and herbal medicine for premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder: systematic review. BMC Complement Altern Med. 2014;14:11.
19. Lustyk MK, Gerrish WG, Shaver S, Keys SL. Cognitive-behavioral therapy for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a systematic review. Arch Womens Ment Health. 2009;12(2):85-96.
20. Thys-Jacobs S, Starkey P, Bernstein D, Tian J. Calcium carbonate and the premenstrual syndrome: effects on premenstrual and menstrual symptoms. Premenstrual Syndrome Study Group. Am J Obstet Gynecol. 1998;179(2):444-52.
21. Kashanian M, Mazinani R, Jalalmanesh S. Pyridoxine (vitamin B6) therapy for premenstrual syndrome. Int J Gynaecol Obstet. 2007;96(1):43-4.
22. Ebrahimi E, Khayati Motlagh S, Nemati S, Tavakoli Z. Effects of magnesium and vitamin b6 on the severity of premenstrual syndrome symptoms. J Caring Sci. 2012;1(4):183-9.
23. London RS, Bradley L, Chiamori NY. Effect of a nutritional supplement on premenstrual symptomatology in women with premenstrual syndrome: a double--blind longitudinal study. J Am Coll Nutr. 1991;10(5):494-9.
24. De Souza MC, Walker AF, Robinson PA, Bolland K. A synergistic effect of a daily supplement for 1 month of 200 mg magnesium plus 50 mg vitamin B6 for the relief of anxiety-related premenstrual symptoms: a randomized, double--blind, crossover study. J Womens Health Gend Based Med. 2000;9(2):131-9.
25. Fernandes CE, Ferreira JAdS, Azevedo LHd, Pellini EAJ, Peixoto S. Síndrome da tensão pré-menstrual – o estado atual dos conhecimentos. Arq méd ABC. 2004;29(2):77-81.
26. ACOG. Premenstrual syndrome. In: ACOG, editor. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. 15. Washington, DC: ACOG Practice Bulletin; 2000. p. 1-8.
27. Brown CS, Freeman EW, Ling FW. An update on the treatment of premenstrual syndrome. Am J Man Care. 1998;4:115-24.
28. Reid RL. Premenstrual Syndrome. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA)2000.
29. Halbreich U, O'Brien PM, Eriksson E, Backstrom T, Yonkers KA, Freeman EW. Are there differential symptom profiles that improve in response to different pharmacological treatments of premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder? CNS Drugs. 2006;20(7):523-47.
30. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2009(2):CD006586.
31. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2012(2):CD006586.
32. Ford O, Lethaby A, Roberts H, Mol BW. Progesterone for premenstrual syn-

drome. Cochrane Database Syst Rev. 2012(3):CD003415.

33. Budeiri D, Li Wan Po A, Dornan JC. Is evening primrose oil of value in the treatment of premenstrual syndrome? Control Clin Trials. 1996;17(1):60-8.

34. Collins A, Cerin A, Coleman G, Landgren BM. Essential fatty acids in the treatment of premenstrual syndrome. Obstet Gynecol. 1993;81(1):93-8.

35. Jing Z, Yang X, Ismail KM, Chen X, Wu T. Chinese herbal medicine for premenstrual syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2009(1):CD006414.

36. Ismaili E, Walsh S, O'Brien PM, Backstrom T, Brown C, Dennerstein L, et al. Fourth consensus of the International Society for Premenstrual Disorders (ISPMD): auditable standards for diagnosis and management of premenstrual disorder. Arch Womens Ment Health. 2016;19(6):953-8.

37. Marjoribanks J, Brown J, O'Brien PM, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2013(6):CD001396.

38. Yonkers KA, Kornstein SG, Gueorguieva R, Merry B, Van Steenburgh K, Altemus M. Symptom-Onset Dosing of Sertraline for the Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder: A Randomized Clinical Trial. JAMA Psychiatry. 2015;72(10):1037-44.

39. Brown J, PM OB, Marjoribanks J, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2009(2):CD001396.



FALÊNCIA OVARIANA PRECOCE

Carla Maria Martins da Silva
Charbele Diniz

Pesquisas avançam a partir de células tronco, com boas perspectivas para transpor a barreira da infertilidade, mas ainda não há tratamento de cura do ovário que entrou em processo de insuficiência prematura

06 Falência ovariana precoce

Carla Maria Martins da Silva
Charbele Diniz

Algumas vezes o ginecologista geral depara-se com pacientes jovens apresentando alterações menstruais e até sintomas vasomotores.

Estes sintomas, embora comuns no período climatérico, são incompatíveis com pacientes em idade reprodutiva, sendo necessário que a situação seja diagnosticada, tratada e discutida com a paciente e seus familiares.

A abordagem da falência ovariana precoce (FOP) pressupõe conhecimento amplo da patologia, uma vez que o diagnóstico etiológico é pouco definido e implica questões sobre a fertilidade de pacientes jovens e muitas vezes sem prole.

DEFINIÇÃO

A falência ovariana precoce (FOP) é uma síndrome clínica definida pela perda de atividade ovariana antes dos 40 anos.

É caracterizada por distúrbio menstrual (amenorreia ou oligomenorreia) com gonadotrofinas elevadas e estradiol baixo (hipogonadismo hipergonadotrófico).

O termo "insuficiência ovariana prematura" também pode ser usado e é recomendado pela European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) para descrever esta condição em investigação e na prática clínica.

ETIOLOGIA

A etiologia ainda é desconhecida na maioria dos casos, sendo esse grupo classificado nas causas idiopáticas. No entanto, existe um amplo espectro de mecanismos patogênicos que podem conduzir o seu desenvolvimento, como as causas cromossômicas, genéticas, autoimunes, metabólicas, infecciosas, exposição a radioterapia/ quimioterapia e iatrogênicas.

Do ponto de vista etiológico, a FOP pode ser classificada em duas categorias, depleção e disfunção folicular, conforme o quadro abaixo:

1. DEPLEÇÃO FOLICULAR
- **1.1 Número folicular inicial deficiente**
  - IDIOPÁTICA
- **1.2 Atresia folicular acelerada**
  - CAUSAS GENÉTICAS
    - Anormalidades do cromossomo X
      - Síndrome de Turner
      - X Frágil
    - Doenças autossômicas
      - Blefarofimose
      - Galactosemia
      - APECD- Poliendocrinopatia autoimune-candidíase-distrofia ectodérmica,
      - CDG1- glicoproteína carboidrato tipo 1,
    - Relacionada a genes de hormônios/receptores hormonais
      - FSHR - receptor do FSH
      - LHR - receptor do LH
      - Inibina
  - ASSOCIADA A DOENÇAS AUTOIMUNES
    - Doença de Addison
    - Miastenia gravis
    - Tireoidite de Hashimoto
    - Vitiligo
    - Artrite reumatoide
    - Lúpus eritematoso sistêmico
    - Hipoparatirioidismo
    - Diabetes Mellitus
    - Púrpura Trombocitopênica Idiopática
    - Alopécia
    - Anemia perniciosa
    - Síndrome de Sjogren
    - Anemia hemolítica autoimune
    - Doença de Chron
  - CAUSAS IATROGÊNICAS
    - Cirurgia/ irradiação pélvica
    - Quimioterapia
  - ASSOCIADA A TOXINAS E AGENTES VIRAIS

2. DISFUNÇÃO FOLICULAR
- **2.1. Idiopática**
- **2.2 Deficiência enzimática**
  - 17 α Hidroxilase
  - 17-20 Desmolase
  - Colesterol-desmolase

in Vilodre, LC, Moretto M, Kohek MBF, Spritzer PM, Falência ovariana prematura: Aspectos atuais. Arq. Bras. Endocrinol. Metab. 2007. (Modificado)

DEPLEÇÃO FOLICULAR

Número folicular inicial deficiente

No embrião, as células germinativas iniciam sua migração durante a 6ª semana de gestação para a ponte gonadal, atingindo o número máximo de oogônios na 20ª semana, ocasião em que estão presentes 6 a 7 milhões de oogônios no ovário. A maioria destes sofre apoptose, restando aproximadamente $1x0^6$ folículos primordiais na hora de nascimento. Este número diminui inexoravelmente ao longo da vida, como resultado da atresia e do recrutamento para ovulação. Menos que 500 dos $7x10^6$ (0.007%) oócitos originais são destinados a ovular no período de vida reprodutiva da mulher.

Na FOP idiopática parece haver envolvimento dos dois mecanismos que, embora ainda desconhecidos, levam a um número reduzido de folículos nos ovários ao nascimento com atresia acelerada por apoptose além de um fracasso da maturação folicular.

Atresia folicular acelerada

Causas genéticas

Muitos genes têm sido implicados como fatores causadores na falência ovariana precoce. No entanto, com base nas provas existentes, o rastreio de rotina de mutações genéticas autossômica em pacientes ainda não pode ser recomendado.

Parece improvável que um único gene seja responsável pelo desenvolvimento dos ovários e/ou oogênese. Investigações moleculares em mulheres com FOP conduziram à identificação de um número de genes candidatos cuja mutações resultariam no fracasso ovariano. Tais mutações foram identificadas em 10% de casos de FOP, mas as funções de muitos destes genes ainda não são conhecidas. Sendo assim, nenhum é aceito como um marcador genético para FOP.

Cerca de 10-12% das mulheres diagnosticadas com FOP têm anormalidades cromossômicas. A incidência de um cariótipo anormal é maior em mulheres com amenorreia primária (21%) do que naquelas que apresentam amenorreia secundária (11%).

A diferenciação ovariana necessita da presença de apenas um cromossomo X, embora seja imprescindível a presença dos genes do segundo X para a manutenção da função ovariana. Os dois X devem estar intactos para o desenvolvimento normal do folículo.

Anormalidades familiares e não familiares do cromossomo X foram descritas e variam desde um defeito numérico com ausência completa de um X, trissomia do cromossomo X, até defeitos parciais em forma de deleções, isocromossomias e translocações.

A monossomia do cromossomo X, conhecida como Síndrome de Turner, é a mais frequentemente diagnosticada com uma incidência de 1:2500 nascidos vivos do sexo feminino. Caracteriza-se por disgenesia ovariana, levando a amenorreia primária, estatura curta e alterações fenotípicas peculiares.

Na presença de só um cromossomo X os folículos ovarianos se degeneram já no nascimento, caracterizando uma atresia folicular fetal. O mosaicismo mais frequente é 46 XX / 45 X sendo que em 80% dos casos o X perdido é de origem paterna.

Afetando em torno de 1:1000 mulheres, a trissomia do X evolui com sinais clínicos de FOP em menos de 10% dos casos, sendo então associada de forma esporádica.

Deleções do cromossomo X relacionadas com a FOP são mais comuns que translocações. Comprometem com mais frequência o braço curto do cromossomo X, em especial a região Xq13–25, levando à perda de pareamento e atresia dos oócitos. Por outro lado, a região de maior importância para o funcionamento ovariano normal tem sido considerada a Xq13–q26, e as translocações nesta região também levam à apoptose oocitária com perda da função ovariana.

Dois segmentos fora desta região são definidos como contendo o lócus para a falência ovariana: FOP1 (falência ovariana prematura 1), que compreende Xq26-qter, e FOP2 (falência ovariana prematura 2), Xq13.3-Xq22. Evidências sugerem que translocações distais que afetem o segmento cromossômico FOP1 resultam em falência ovariana entre 24 e 29 anos, enquanto que mutações em FOP2 causam disfunção ovariana mais precocemente, entre 16 e 21 anos.

Considerando a prevalência significativa de anomalias cromossômicas em mulheres com FOP e as implicações dos mesmos, análise cromossômica é recomendada e deve ser realizada em todas as mulheres com FOP não iatrogênica. Na síndrome de Turner, o cariótipo é o padrão ouro. Além disso, pacientes com síndrome de Turner deve ser encaminhada a um geneticista para discutir, no caso de apresentar um mosaicismo, o risco de aneuploidia na prole.

Todas as mulheres com material cromossômico Y detectável devem ser aconselhadas sobre risco elevado de desenvolver a neoplasia gonadal (45%) e a gonadectomia deve ser recomendada.

A Síndrome X Frágil (FRAXA) é a causa mais comum de retardo mental herdado. É causada pela expansão das repetições CGC na região 5 do gene FMR1 no braço longo do cromossomo X (Xq27.3). O número de repetições CGC é altamente variável na população normal, mas consideram-se como pré-mutação entre 60 e 200 repetições porque alelos permutados são suscetíveis à expansão quando passam de uma geração a outra.

A mutação completa (> 200 repetições de CGG) pode resultar no fenótipo de retardo mental, mais frequente em homens. As mulheres que carregam o pré-mutação (55-200 repetições) não têm um risco aumentado de deficiência intelectual mas possuem risco ao redor de 15% para desenvolvimento de FOP o que apoia a importância do cromossomo X na patogênese da doença.

Assim, a investigação genética na FOP familiar para a pré-mutação do gene FMR1 está indicada, visando o aconselhamento genético. Neste sentido, a identificação de uma paciente como carreadora de pré-mutação para FRAXA deve levar ao rastreamento de irmãs e primas que são ainda férteis, além de excluir eventual ocorrência familiar, uma vez que essas mulheres não podem ser doadoras de oócitos, e ser discutida a possibilidade e implicações da detecção de uma mutação para os pacientes e suas famílias, avaliação de opções de acompanhamento no caso de

uma mutação ser encontrada e discussão de reações emocionais esperadas.

Embora defeitos genéticos envolvam principalmente o cromossomo X, um certo número de genes autossômicos tem sido sugerido como fator causador de FOP.

A síndrome blefarofimose-ptose-epicanto inversa (BPES) é doença autossômica dominante causada por mutações no gene do fator de transcrição FOXL2 e caracteriza-se pela presença de malformação das pálpebras, entre outras alterações faciais associadas à FOP.

O mapeamento de casos familiais levou à identificação de um locus no braço longo do cromossomo 3 (3q23) e mutações pontuais no gene FOXL2. A BPES manifesta-se de duas formas: tipo I e tipo II, sendo que apenas o primeiro tipo está associado à FOP herdada como uma característica autossômica sexo-limitada dominante nestas famílias.

A galactosemia é um erro inato do metabolismo por uma alteração autossômica recessiva e se caracteriza por uma incapacidade em converter galactose em glicose decorrente de uma deficiência das enzimas galactoquinase, galactose-1-P-uridil transferase e uridina-difosfogalactose epimerase. O acúmulo de metabólitos da galactose (galactitol e galactonato) compromete vários órgãos, entre eles os ovários, levando à diminuição do número de oogônias com dano folicular e resultando em falência ovariana em até 60–70% dos casos. Os três genes GALT responsáveis por estas alterações enzimáticas estão localizados, respectivamente: GALT–9p13, GALK-17q24 e GALE-1p36.

A síndrome caracterizada por poliendocrinopatia autoimune-candidíase-distrofia ectodérmica (APECED) é doença autossômica recessiva rara que se manifesta pela destruição dos tecidos endócrinos imunodependentes, sendo seu diagnóstico firmado quando duas das seguintes manifestações clínicas estão presentes: candidíase, hipoparatireoidismo e insuficiência adrenal primária. O gene AIRE está localizado no cromossomo 21q22.3 e observa-se associação com FOP em aproximadamente 60% dos casos com mutação.

A síndrome da deficiência da glicoproteína carboidrato tipo 1 (CDG1) é doença autossômica recessiva rara. Caracteriza-se por alterações na glicosilação causadas pela deficiência da enzima fosfomanomutase (PMM), levando a alterações neurológicas importantes com letalidade de até 20% no primeiro ano de vida. O gene PMM1 está localizado no cromossomo 22q13 e o PMM2, no cromossomo 16p13. Mutações deste gene foram já identificadas em pacientes com FOP.

Causas autoimunes

Doenças autoimunes são mais frequentes em pacientes com FOP do que na população em geral e aproximadamente 25% dos indivíduos com FOP espontâneas e isoladas são positivas para marcadores autoimunes

A associação mais clinicamente importante é a doença autoimune de Addison, no contexto da Síndrome Poliglandular Autoimune (APS), observada em 60% a 80% dos pacientes com FOP autoimune.

APS-1 é uma doença rara recessiva autossômica causada por uma mutação no gene AIRE, apresentando-se principalmente em crianças com candidíase, hipoparatireoidismo e doença de Addison. A insuficiência ovárica ocorre em 15% dos casos.

APS-2 é provavelmente poligênica com um padrão autossômico dominante de herança com a associação HLA. A condição compreende a doença de Addison, doenças da tireoide autoimunes e/ou diabetes tipo I com uma variedade de órgãos menos comum e condições autoimunes específicas (por exemplo, doença celíaca). A insuficiência ovárica ocorre em aproximadamente 10% dos casos.

Também pode ser associada com doenças da tireoide, hipoparatireoidismo, hipofisite, diabetes mellitus e doenças autoimunes não endócrinas, incluindo lúpus eritematoso sistêmico (LES), síndrome de Sjögren, artrite reumatoide, púrpura trombocitopênica idiopática, anemia hemolítica autoimune, anemia perniciosa, vitiligo, alopécia areata, doença celíaca, doenças inflamatórias do intestino, cirrose biliar primária, glomerulonefrites, esclerose múltipla e miastenia grave.

Nas mulheres com FOP, quer com anticorpos adrenocorticais (ACA) ou anti-TPO positivos devem ser acompanhadas por um endocrinologista que deve considerar medição da autoimunidade adrenal, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), atividade de renina plasmática e realizando um teste de estimulação do ACTH em intervalos de cinco anos.

Avaliações do TSH, vitamina B12, folato e ferritina podem ser incluídos para explicar a rara possibilidade de desenvolvimento de anemia perniciosa ou doença celíaca.

Nas mulheres com FOP apresentando testes de auto anticorpos negativos, na ausência de sinais clínicos e sintomas de doenças endócrinas, o acompanhamento deve ser aplicado como para a população geral de mulheres.

Causas infecciosas

Relatos de casos indicaram que infecções virais podem ser seguidas por falência ovariana e apenas a ooforite por caxumba explica 3% a 7% dos casos.

Foi relatada após várias infecções, incluindo HIV, herpes zoster, citomegalovírus, tuberculose, malária, varicela e shigella. No entanto, nenhum destes foi capaz de estabelecer uma relação de causa e efeito entre a infecção e o diagnóstico de FOP, não havendo nenhuma indicação para o rastreio da infecção.

Causas iatrogênicas

A radioterapia e a quimioterapia usadas para o tratamento de doenças malignas ou benignas podem levar à FOP.

O risco de desenvolver FOP após a radioterapia é dependente do campo da terapia de radiação (radiação pélvica abdominal, a irradiação total do corpo), da dose e da idade. Da mesma forma, o efeito gonadotóxico da quimioterapia é dose dependente e relacionado, em grande parte, com idade e a droga utilizada.

No entanto, o prognóstico para o retorno da função ovariana após terapias contra o câncer pode ter sido subestimado. Há altas taxas de con-

cepções espontâneas em mulheres que se submeteram a ooforectomia unilateral para criopreservação antes da quimioterapia e/ou radioterapia.

Não foram encontrados estudos demonstrando uma relação causal entre a histerectomia ou laqueadura tubária e FOP. No entanto, existem estudos que indicam uma relação entre uma menopausa precoce em mulheres que se submeteram a uma histerectomia e em mulheres que se submeteram a laqueadura tubária, em comparação com as mulheres sem cirurgia.

Tanto a cirurgia ovariana para endometrioma e para endometriose parecem influenciar a idade da menopausa e o risco de FOP.

A possibilidade de a FOP ser consequência de uma intervenção médica ou cirúrgica deve ser discutida amplamente com as mulheres a serem submetidas a algum desses tratamentos, como parte do processo de consentimento.

Causas ambientais

Fumo, álcool e nutrição podem influenciar a idade da menopausa, mas não são facilmente diagnosticáveis como causas de FOP.

Embora nenhuma relação causal tenha sido provada entre tabagismo e FOP, há uma relação com menopausa precoce. Assim, as mulheres que são propensas devem ser aconselhadas a parar de fumar.

DISFUNÇÃO OVARIANA FOLICULAR

Algumas pacientes com FOP podem apresentar folículos de aparência normal que, embora sejam submetidos a concentrações circulantes adequadas de gonadotrofinas, falham na indução da síntese de estrogênios, resultando em amenorreia hipergonadotrófica.

Embora muitas dessas pacientes apresentem uma disfunção ovariana folicular idiopática, também denominada síndrome dos ovários resistentes, algumas causas específicas e raras devem ser consideradas, entre elas a deficiência em enzimas relacionadas com a síntese de estradiol. A redução estrogênica por deficiência enzimática causa retardo puberal, amenorreia primária e níveis aumentados de gonadotrofinas, apesar da presença de folículos primordiais no ovário.

QUADRO CLÍNICO

Apesar de a FOP ter sido primeiramente definida como uma condição que leva a amenorreia, infertilidade, hipogonadismo com níveis elevados de gonodatrofinas em mulheres abaixo de 40 anos, foram publicados relatos de mulheres com esse diagnóstico que voltavam a menstruar espontaneamente e de casos em que houve gestação, chamando a atenção para o caráter eventualmente intermitente da evolução clínica.

Os sintomas podem ser transitórios ou intermitentes, e pode ser variável em termos de gravidade, refletindo as flutuações da atividade ovariana que ocorrem durante o início espontâneo da FOP. Porém, as mulheres que experimentam a menopausa cirúrgica geralmente apresentam sintomas graves e persistentes.

Quando a falência ovariana precoce se apresenta como um quadro de amenorreia secundária e hipogonadismo, geralmente é precedida em meses ou anos por períodos de irregularidade menstrual. Apresentam menarca na idade habitual, ciclos inicialmente regulares e que, a partir de um determinado período, tornam-se irregulares variando de oligomenorreia a períodos de amenorreia, até a cessação completa das menstruações.

Nas mulheres não tratadas, os sintomas muitas vezes podem se resolver gradualmente, mas o curso do tempo é variável e imprevisível.

Mulheres com FOP podem apresentar sintomas típicos da deficiência de estrogênio. Inicialmente, e dependendo do grau de comprometimento ovariano, podem ser mais evidentes os sintomas vasomotores, como fogachos e sudorese, alteração de humor e insônia, evoluindo mais tardiamente para a atrofia do trato urogenital, com maior propensão para vaginites, cistites e dispareunia.

Os sintomas podem desaparecer de forma intermitente devido às flutuações da função ovariana. Isto, no entanto, não exclui um diagnóstico. Algumas mulheres podem não sentir quaisquer sintomas e outras podem experimentar sintomas graves subitamente após a cessação da pílula anticoncepcional. Os sintomas são menos prováveis em mulheres jovens com amenorreia primária.

INCIDÊNCIA

A condição afeta aproximadamente 1% das mulheres. A incidência em pacientes com cariótipo normal (46 XX) gira em torno de 1:1000 antes dos 30 anos; 1:250 em torno dos 35 anos e de 1:100 com menos de 40 anos.

A prevalência de FOP em pacientes com amenorreia secundária é de 4 a 18% e com amenorreia primária é de 10%–28% estando associada à alteração de cariótipo em aproximadamente 50% dos casos.

A incidência de FOP espontâneo em uma população adolescente é menos claramente definida, pois muitas séries incluem jovem mulheres que sofreram quimioterapia e/ou radioterapia ou têm anormalidades cromossômicas como a síndrome de Turner.

A incidência de casos familiares entre mulheres com FOP varia, mas são calculados entre 7% e 30%.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de insuficiência ovariana precoce baseia-se na presença de distúrbios menstruais e confirmação bioquímica do aumento das gonadotrofinas e a queda do estradiol.

É normalmente confirmado em mulheres abaixo dos 40 anos por uma combinação de 4-6 meses de amenorreia ou oligomenorreia e duas medidas seriadas de FSH superior 25 UI/L em duas ocasiões com intervalo de 4 semanas.

Em mulheres com FOP, os níveis de FSH basais e níveis de FSH dentro dos valores da menopausa não são sinônimo de depleção folicular ovariana com cessação irreversível e permanente de função ovariana. Não obstante, níveis mais baixos de FSH podem estar associados com ciclos ovulatórios, pendentes da atividade folicular subjacente e relacionados à se-

creção de inibina. A variabilidade por ciclo de FSH ou níveis de estradiol não tão reduzidos podem indicar uma função ovariana intermitente.

Embora haja falta de precisão, o diagnóstico adequado na FOP pode ser estabelecido por oligo/amenorreia por pelo menos 4 meses. Foi demonstrado que 50% das mulheres com esse diagnóstico apresentavam função folicular ovariana quando níveis séricos de estradiol foram maiores do que 50 pg/ml, e aproximadamente 20% delas ovulavam, se considerados níveis de progesterona iguais ou superiores a 3 ng/ml.

Os níveis do hormônio folículo estimulante (FSH), são utilizados como padrão ouro para estabelecer o diagnóstico de FOP, porém não há evidências de alta qualidade suficientes para determinar o seu ponto de corte.

Em mulheres com amenorreia secundária não foram encontrados folículos ovarianos quando o FSH era maior que 40 mIU/ml e os níveis do hormônio anti mülleriano (HAM) podem se tornar indetectáveis cerca de cinco anos antes da menopausa. Deve-se enfatizar que mulheres com níveis baixos de HAM que apresentam ciclos menstruais regulares não devem ser diagnosticadas com FOP.

A dosagem do estradiol pode ser realizada para confirmar o hipogonadismo, sendo dispensável diante de sintomas vasomotores ou outros sinais de deficiência estrogênica.

Uma história familiar adequada pode distinguir entre FOP familiar ou esporádica e identificar outros familiares afetados, para que possa ser oferecido aconselhamento genético.

Uma vez feito o diagnóstico, exames mais específicos serão solicitados, dependendo de cada caso, na tentativa de elucidar a etiologia ou monitorar complicações.

A ultrassonografia pélvica, ou preferencialmente transvaginal, pode identificar a presença e determinar o volume de folículos ovarianos em cerca de 25% a 40% das pacientes. Apesar de não ter valor preditivo poderia identificar candidatas para preservação ou maturação de oócitos no futuro pois a função ovariana pode flutuar e atividade folicular pode ser vista.

O papel da biópsia ovariana no diagnóstico e prognóstico da FOP, é controverso e há relatos de gestações ocorridas em pacientes com biópsia negativa, pois a ausência de folículos pode refletir apenas uma amostra inadequada de tecido, assim como a presença deles não implica uma resposta positiva ao tratamento. Acrescenta pouco ao processo investigativo porque as amostras pequenas obtidas não são preditivas da história natural da condição. Resultados histológicos mostraram atresia frequentemente acompanhada por hipertrofia tecal ou, menos frequentemente, luteinização prematura de granulosa e células da teca.

Pelo custo alto e efetividade muito baixa, na prática são solicitados apenas de rotina o cariótipo e pré-mutação de FRAXA do X frágil quando considerados a história familiar ou o início precoce.

Autoimunidade pode ser investigada com a pesquisa para anticorpos antinucleares, ovarianos, adrenais e antitireoide.

Associação entre FOP e mulheres nulíparas que continuam menstruando irregularmente não é rara e as chances de conceber espontaneamente

dependem da etiologia, idade e do desejo de engravidar.

Parentes das mulheres com insuficiência ovariana prematura não iatrogênica que estão preocupados com o risco de desenvolver FOP devem ser informados de que atualmente não há nenhum teste preditivo comprovado para identificar as mulheres que irão desenvolver a falência, a menos que tenha sido detectada uma mutação conhecida por estar relacionada e o risco potencial da menopausa precoce deve ser levado em conta ao planejar uma família.

As características clínicas de pacientes com FOP influenciam no prognóstico da função ovariana, apesar de ser clinicamente uma condição heterogênea caracterizada por qualquer amenorreia primária com início pré-puberal (com 50% destes casos devido a disgenesia ovariana) ou amenorreia secundária, associado com prematura depleção folicular ou um bloqueio da foliculogênese.

A amenorreia primária parece ser o pior fator preditivo de função ovariana intermitente. Segundo a experiência, a maioria das gestações de pacientes com FOP idiopática envolve pacientes com amenorreia secundária.

Além disso, uma curta duração de amenorreia parece ter maior valor em predizer uma ovulação, porém, não há nenhum dado relativo ao impacto deste parâmetro clínico no começo da gravidez.

TRATAMENTO

O manejo clínico da paciente com FOP é abrangente, multidisciplinar e envolve suporte emocional desde o momento do diagnóstico, a abordagem da infertilidade, o tratamento hormonal e a prevenção/tratamento de doenças associadas (autoimunes) ou decorrentes do próprio hipoestrogenismo.

A terapêutica precoce visa principalmente a manutenção da qualidade de vida e proteção óssea oferecida pela terapia hormonal.

A perda precoce da função ovariana tem sequela psicossocial significante e principalmente implicações na saúde da paciente, com aumento de quase 2 vezes na taxa de mortalidade específica com impacto sobre a saúde óssea, a saúde cardiovascular e a função neurológica, e esses efeitos podem ser associados a taxas de mortalidade mais elevadas.

Além disso, a FOP pode ser associada com um número relevante de doenças autoimunes, ou pode ser causada por meio de tratamento para o câncer ou pela ooforectomia profilática.

A falência ovariana precoce não tratada está associada a expectativa de vida reduzida, em grande parte devido à doença cardiovascular. E as mulheres devem ser aconselhadas sobre a forma de reduzir os fatores de risco como não fumar, fazer exercícios regularmente e manter um peso saudável.

A demora no tratamento pode apresentar consequências importantes no desenvolvimento físico e emocional, por isso a necessidade de apoio pessoal e psicológico.

Apesar da falta de dados sobre os resultados longitudinais, terapia de reposição hormonal com início precoce é fortemente recomendada em FOP para controlar o risco futuro de doenças cardiovasculares e deve ser man-

tida pelo menos até a idade média da menopausa natural.

Estrogênios sistêmicos e locais são eficazes no tratamento de sintomas vasomotores e genitourinários, sendo também recomendados para manter a saúde dos ossos e prevenir o risco de fraturas.

A escolha adequada do estrogênio é considerada como ponto de partida para normalizar a função sexual e o uso de estrogênio local pode ser necessário para tratar a dispareunia.

A reposição de estrogênio para reduzir o possível risco de comprometimento cognitivo deve ser considerada, e as mulheres com FOP devem ser informadas de que a TRH não aumenta o risco de câncer de mama antes da idade da menopausa natural.

Têm havido muito poucos estudos que comparam diferentes tipos de reposição de estrogênio para mulheres com FOP. A pouca evidência existente sugere que regimes de substituição de esteroides podem ser mais benéficos do que o contraceptivo oral combinado (COC) e que os riscos podem ser menores. Além disso, os riscos do uso do COC na população feminina em geral, embora pequenos, estão bem documentados e não são dependentes da presença de ovários em funcionamento. No entanto, esta é uma alternativa razoável se é necessária a contracepção. O 17β-estradiol é o preferível em relação ao etinilestradiol ou estrogênios equinos conjugados por ser mais fisiológico.

Progestogênio deve ser administrado em combinação com a terapia estrogênica para proteção endometrial em mulheres com útero e a progesterona natural pode ter um perfil cardiovascular mais favorável além de, possivelmente, um risco reduzido de câncer da mama. Mulheres com FOP e útero ausente não precisam de suplementação de progestogênio.

A extrapolação de evidências a respeito das terapias de reposição hormonal, sendo elas combinadas contínuas ou combinadas cíclicas, leva à recomendação de que a última seja preferível para a maioria das mulheres com FOP. O comprimento exato do ciclo pode ser individualizado, mas provavelmente não deve ser superior a 12 semanas para proteger o endométrio de hiperplasia e transformação maligna.

A via transdérmica para a terapia estrogênica pode ser a via preferida de administração com um perfil mais baixo de efeitos secundários.

Nenhuma evidência diretamente aplicável às mulheres com FOP foi identificada a respeito das vias de administração do progestogênio sintético, mas não há nenhuma razão para acreditar que ele deve ser diferente do que em relação às mulheres na pós-menopausa. Há evidências de que o endométrio não responde a progesterona natural vaginal. Contudo, os dados não são definitivos e a preferência do paciente deve ser levada em consideração quando se prescreve.

A preferência do paciente para a via e modo de administração de cada componente da TRH deve ser considerado quando se prescreve, bem como a necessidade de contracepção.

Uma vez estabelecida a terapia, as mulheres com FOP usando TRH devem ter uma avaliação clínica anual, mas não há provas de que exames de rotina são necessários, poden-

do ser solicitados em caso de sintomas ou preocupações específicas. No caso de meninas e mulheres com FOP devido a Síndrome de Turner deve ser oferecida TRH durante toda a vida reprodutiva normal.

Para as mulheres com endometriose que necessitaram de ooforectomia, terapia combinada pode ser eficaz para o tratamento de sintomas vasomotores e pode reduzir o risco de reativação da doença.

Enxaqueca não deve ser vista como uma contraindicação ao uso de TRH por mulheres com FOP. Deve-se considerar a mudança de dose, via de administração ou regime se a enxaqueca piora durante a TRH. A administração transdérmica pode ser o caminho de menor risco de administração de estrogênio para enxaqueca com aura.

A hipertensão arterial não é uma contraindicação ao uso de TRH por mulheres com FOP, sendo o estradiol transdérmico o método preferido, bem como nas mulheres obesas ou com excesso de peso. Mulheres com FOP e história de tromboembolismo antes venoso (TEV) ou distúrbio trombofílico devem ser encaminhadas para um hematologista antes de iniciar a TRH, sendo o estradiol transdérmico a via de administração preferida.

Miomas não são uma contraindicação ao uso de TRH por mulheres com FOP.

As mulheres devem ser informadas de que o tratamento com androgênios é suportado por dados limitados, e de que os efeitos a longo prazo ainda não estão claros. Se a terapêutica é iniciada, o efeito do tratamento deve ser avaliado após 3-6 meses e, possivelmente, deve ser limitado a 24 meses.

Mulheres com FOP devem ser aconselhadas sobre os fatores de risco que podem ser modificados através da mudança de comportamento (por exemplo, parar de fumar, exercício físico regular, peso saudável) e ser informadas de que, para tratamentos mais alternativos e complementares, evidências sobre a eficácia são limitadas e faltam dados de segurança.

TERAPÊUTICAS PARA MELHORAR A FERTILIDADE

Não há tratamentos conhecidos que aumentam, de forma confiável, a atividade ovariana, a taxa de ovulação e a possibilidade de concepção.

Num subgrupo de mulheres, possivelmente com FOP menos avançada, o tratamento com estrogênio pode aumentar a taxa de ovulação. Essas gestações ocorrem em consequência da flutuação dos níveis hormonais ou atividade da doença de base. O estrogênio aumentaria o número e a sensibilidade de receptores de FSH nas células da granulosa, iniciando o recrutamento folicular. São mais frequentes em mulheres que apresentaram amenorreia secundária e quase nulas em pacientes com amenorreia primária.

Vários tratamentos, incluindo estrógenos, gonadotrofinas e corticoesteroides têm sido explorados como potenciais tratamentos para aumentar a chance de gravidez.

Como a falência ovariana precoce é caracterizada pela cessação da função ovariana, perda de fertilidade é uma das principais características que acompanham o diagnóstico mas

existem inúmeros relatos na literatura de casos que demonstraram o potencial para a gravidez natural em mulheres com FOP relacionadas com etiologias específicas. Atividade ovariana pode ocorrer, especialmente no início da história natural da doença, pois esta síndrome não é permanente em todas as mulheres e aproximadamente 5-10% podem conceber espontaneamente e inesperadamente após o diagnóstico, devendo ser aconselhadas a utilizar um método contraceptivo se quiserem evitar a gravidez.

Poucos estudos controlados usando terapias específicas com a finalidade de alcançar gravidez foram publicados. Nenhum estudo previdente comprovou a efetividade de qualquer tratamento que restabeleça a fertilidade em mulheres com falência ovariana precoce. Nos casos onde ocorreu gravidez as pacientes estavam em uso de terapia hormonal com estrógenos e, na maioria das vezes, com menos que um ano depois do diagnóstico.

A gravidez pode ocorrer em mulheres com falência ovariana precoce depois do uso de pílula anticoncepcional, terapia de reposição hormonal, estimulação ovariana e em ciclos espontâneos.

Estimulação ovariana com altas doses de gonadotrofinas exógenas é raramente usada pelos baixos resultados e porque pode ser prejudicial pela possibilidade de indução pelo FSH de autoantígenos em células da granulosa O uso de um agonista de GnRH (GnRH-a) antes e durante a estimulação com gonodatrofinas não tem provado ser melhor que o placebo.

O efeito benéfico de clomifeno é interrogado devido aos efeitos antiestrogênicos conhecidos da droga.

A presença de doença autoimune em mulheres de FOP pode sugerir que o uso de imunossupressão com os corticosteroides poderia melhorar a função ovariana. Poucos estudos tentaram demonstrar um efeito benéfico, alguns associando GnRH-a, gonadotrofinas e dexametasona. A recuperação de função ovariana pode ocorrer depois de regressão do estado autoimune e controle endócrino da doença.

Em alguns casos, é possível prever a falência ovariana em pacientes que sofrem tratamento com quimioterapia. Porque a divisão celular é mais sensível aos efeitos destas drogas, foi sugerido que inibição do eixo hipofisário-gonadal com GnRH-a tornaria o epitélio germinativo menos suscetível aos efeitos citotóxicos, o que foi confirmado em estudos subsequentes e também defendido para mulheres jovens em tratamentos gonadotóxicos para LES, transplante de órgãos e outras doenças autoimunes. O uso de contraceptivos orais durante quimioterapia também foi estudado, mas os resultados não mostraram efeito protetor na função ovariana.

Radioterapia na infância pode causar falha do crescimento uterino e, em algumas mulheres, a diminuição da capacidade de resposta a esteroides sexuais. Pode haver uma relação entre o risco de complicações na gravidez com a idade de irradiação e volume uterino.

Outras opções de fertilidade para mulheres diagnosticadas incluem a fertilização in vitro seguida de criopreservação de embriões, criopreservação de oócitos maduros e criopreservação

de tecido ovariano.

A primeira opção não é possível em todos os casos e a preservação da complexidade estrutural do óvulo é um fator importante para o bom resultado.

O tecido ovariano criopreservado para uso posterior foi explorado para mulheres que sofrem tratamento antineoplásico. O método poderia ser usado através do autotransplante para maturação in vitro de oócitos.

Na maturação in vitro de oócitos, folículos pré-antrais humanos foram isolados e cultivados, porém a maioria vasta de folículos em tecido cortical ovariano em pacientes de FOP é primordial e não apresentam bom crescimento em meio de cultivo. Sendo assim, estas técnicas surgem como promessa para preservação de fertilidade nas mulheres com falência ovariana, principalmente após tratamento neoplásico.

Embriões criopreservados também têm sido utilizados, com taxa de gravidez de 30% por transferência.

Gestações e nascimentos após criopreservação de oócitos com subsequente injeção intracitoplasmática de espermatozoides já são possíveis e requerem estimulação ovariana na tentativa de captar oócitos maduros. Por causa do efeito em fuso meiótico e formação de cristais de gelo, as taxas de sucesso estão limitadas, o que vem sendo superado pelo processo de vitrificação.

Ao final, apenas a fertilização in vitro com oócitos de doadora ou transferência de embriões doados demonstrou taxas de sucesso altas, sendo considerados os tratamentos de fertilidade de escolha com taxas de gestação em torno de 50% por ciclo.

A doação de óvulos é o tratamento mais eficaz para as mulheres com FOP desejando gravidez. A taxa de gravidez por doação de óvulos não é grandemente afetada pela idade do destinatário. Como as gestações após doação de óvulos estão associadas a complicações obstétricas, o grupo de desenvolvimento de diretrizes recomenda que elas sejam seguidas com o envolvimento obstétrico adequado.

O desenvolvimento da fertilização in vitro habilitou a doação de oócitos para os casos de FOP, mas a falta de doadores e a proibição da técnica de doação em alguns países tornam as outras opções valiosas para a mulher quando este tratamento de infertilidade não pode ser oferecido.

Oócitos, no Brasil, pela Resolução 2012/2015 de 24 de setembro de 2015 do Conselho Federal de Medicina (CFM), só podem ser doados de forma compartilhada e terapias de substituição de esteroides sexuais são utilizados para garantir o desenvolvimento do endométrio e receptividade no momento da implantação do embrião.

A doação não poderá ter caráter lucrativo ou comercial e as doadoras não devem conhecer a identidade das receptoras e vice-versa.

A idade limite para a doação de gametas é de 35 anos para a mulher e será mantido, obrigatoriamente, o sigilo sobre a identidade das doadoras de gametas e embriões, bem como das receptoras.

Em situações especiais, informações sobre os doadores, por motivação médica, podem ser fornecidas exclusivamente para médicos, resguardando-se a identidade civil da doadora. As clínicas, centros ou serviços

onde é feita a doação devem manter, de forma permanente, um registro com dados clínicos de caráter geral, características fenotípicas e uma amostra de material celular dos doadores, de acordo com a legislação vigente.

Na região de localização da unidade, o registro dos nascimentos evitará que uma doadora tenha produzido mais de duas gestações de crianças de sexos diferentes em uma área de um milhão de habitantes.

A escolha dos doadores é de responsabilidade do médico assistente. Dentro do possível, deverá garantir que a doadora tenha a maior semelhança fenotípica e a máxima possibilidade de compatibilidade com a receptora.

Não será permitido aos médicos, funcionários e demais integrantes da equipe multidisciplinar das clínicas, unidades ou serviços, participarem como doadores nos programas de reprodução assistida.

As taxas de implantação embrionária, gestações químicas e clínicas e abortamento são normalmente semelhantes entre doadoras e receptoras apesar de alguns autores atribuírem influência negativa do estímulo ovariano sobre o endométrio das doadoras.

Estudos têm demonstrado taxas de gravidez por paciente de 47% a 53%, índices considerados bons para a técnica.

Ainda assim, o número de serviços habilitados para a realização dos procedimentos é bastante reduzido e muitas vezes as pacientes portadoras de FOP aguardam vários anos para a realização do desejo de gestar.

Em conclusão, é difícil comparar os vários estudos com terapias diferentes, analisando melhorar a fertilidade de pacientes com FOP. Na realidade, o número de estudos controlados é muito baixo para permitir estudos de meta-análise. Nestes estudos controlados, foram dirigidas intervenções terapêuticas para um grupo heterogêneo de pacientes e nem sempre de mesma origem etiológica. Em todos os estudos, até mesmo se os critérios de inclusão constantes fossem taxa de FSH acima de 40 mIU/ml observadas por duas vezes, os outros critérios para inclusão eram altamente variáveis. A duração mínima de amenorreia poderia durar de 2 meses a 1 ano. Alguns estudos incluíram pacientes que apresentaram qualquer tipo ou duração de amenorreia, mas o tempo de inclusão não era sempre claramente definido e a autoimunidade, nem sempre bem descrita. Além disso, é provável que vários estudos com resultados negativos não tenham sido publicados.

Finalmente, é importante notar que a baixa taxa de gravidez poderia ser explicada pela curta duração da maioria dos estudos publicados, ou porque o principal objetivo geralmente era a taxa de ovulação e não a gravidez.

Não é possível predizer a probabilidade de recuperação de ovulação. Porém, não pode ser assumido que infertilidade em mulheres com FOP é permanente ou irreversível.

GRAVIDEZ EM PACIENTES COM FALÊNCIA OVARIANA PRECOCE

Mulheres com FOP buscando gravidez devem ter aconselhamento pré-concepcional como qualquer mulher. Tratamentos de condições médicas coexistentes devem ser otimizados, qualquer medicamento deve ser

revisto e o ácido fólico, iniciado. Se um dos parceiros é fumante, deve ser aconselhado a parar.

Embora o estabelecimento de gravidez clínica possa ser alcançado, morbidade grave e mortalidade materna durante e após a gravidez são uma questão crítica.

Os riscos relacionados à gravidez estão associados com a causa de FOP e, em certa medida, se a gravidez é espontânea ou resultado da doação de óvulos/embrião. A taxa de abortamento (20%) é bastante semelhante à observada dentre a população normal e não foi observada qualquer desordem excepcional durante a gravidez nem doenças específicas durante a infância.

Investigações específicas são indicadas de acordo com a causa da FOP, como endocrinopatias pré-existentes e autoimunidade. Cariótipo também deve ser realizado, se já não for conhecido.

Gestações em mulheres com Síndrome de Turner são de alto risco pelo aumento da morbidade e mortalidade subjacentes da doença. A gravidez aumenta o risco de duas a cinco vezes de dissecção aórtica nessas pacientes.

Irradiação pélvica está associada a um aumento dos riscos obstétricos devido à função uterina pobre, especialmente quando a exposição ocorreu antes da menarca. Quimioterapia com antraciclinas e irradiação cardíaca estão associadas com a insuficiência cardíaca, o que pode tornar-se aparente clinicamente na gravidez.

As mulheres devem ser tranquilizadas em relação a gestações espontâneas após algumas formas de FOP, como na maioria das idiopáticas e nas relacionadas com a quimioterapia, por não apresentarem qualquer risco obstétrico ou neonatal maior do que na população em geral.

Gravidez por doação de oócitos, independentemente da idade do destinatário, está associada a distúrbios hipertensivos induzidos pela própria gravidez, ameaça de aborto, cesariana e, possivelmente, hemorragia pós-parto. CIUR pode ser mais comum em oócitos doados para gestações em mulheres com FOP. Portanto, elas devem ser seguidas com a vigilância obstétrica adequada.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Não há ainda tratamentos específicos que curem um ovário que entrou em insuficiência prematura. Porém, as pesquisas estão avançando a partir de células tronco e cientistas americanos recentemente publicaram um estudo de que pode ser possível isolar e cultivar células tronco produtoras de óvulos a partir de ovários de mulheres adultas. Nessa pesquisa as células tronco geraram óvulos espontaneamente em laboratório e os pesquisadores foram capazes de amadurecer as células usando tecido ovariano enxertado em camundongos. Ainda são necessários mais estudos e resultados que atinjam o estádio para serem testados em humanos, porém estão abertas novas perspectivas para as pacientes diagnosticadas com FOP ou qualquer outra dificuldade gestacional.

Iniciam-se então novos caminhos para o desenvolvimento de tecnologias no intuito de transpor a barreira da infertilidade feminina.

Referências

Beck-Peccoz P, Persani L. Premature ovarian failure. Orphanet J Rare Dis 2006; 1:9.

Beerendonk CC, Braat DD. Present and future options for the preservation of fertility in female adolescents with cancer. Endocr Dev. 2005; 8:166–175.

Bidet M, Bachelot A, Philippe Touraine F. Premature ovarian failure: predictability of intermittent ovarian function and response to ovulation induction agents. Curr Opin Obstet Gynecol. 2008; 20:416–420.

Borini A, Bonu MA, Coticchio G, Bianchi V, Cattoli M and Flamigni C.(2004) Pregnancies and births after oocyte cryopreservation. Fertil Steril, 2004; 82: 601–605.

Cameron M, Grover S, Moore P, Jayasinghe Y. POF Non-Chromosomal, Non--Iatrogenic Premature Ovarian Failure in an Adolescent Population: A Case Series. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2008; 21:3-8.

Conselho Federal de Medicina. Resolução nº 2.121/2015. D.O.U. de 24 de setembro de 2015, Seção I, p. 117.

Conway S, Goswami D. Premature ovarian failure. Hum Reprod Update 2005; 11:391

Davies MC, Cartwright B. What is the best management strategy for a 20-year-old woman with premature ovarian failure? Clin Endocrinol (Oxf) 2012; 77: 182-186.

Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. Lancet. 2004; 364(9443):1405-10.

Falcone T, Attaran M, Bedaiwy MA, Goldberg JM. Ovarian function preservation in the cancer patient. Fertil Steril. 2004; 81:243–257.

Gelbaya TA, Vitthala S, Nardo LG, Farquhar C, Seif MMW. Hormone therapy in women with premature ovarian failure (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD008209. DOI: 10.1002/14651858. CD008209.

Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. Horm Res. 2007; 68:196–202.

Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. Hum Reprod Update. 2005; 11(4):391-410.

Hovatta O. Cryopreservation and culture of human ovarian cortical tissue containing early follicles. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004; 113:S50–S54.

Janse F, Tanahatoe SJ, Eijkemans MJ, Fauser BC. Testosterone concentrations, using different assays, in different types of ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2012;18: 405-419.

Kokcu A. Premature ovarian failure from current perspective. Gynecol Endocrinol 2010; 26: 555-562.

Ledig S, Röpke a, Haeusler G, et al. BMP15 mutations in XX gonadal dysgenesis and premature ovarian failure. Am J Obstet Gynecol 2008; 198:84.e1-84.e5.

Letur H, Martin-Pont B, Fenichel P, GEDO. Spontaneous pregnancies and premature menopause. Gynecol Obstet Fertil. 2004; 32:748–755.
Lopes JRC, Lopes VM, Brasileiro JPB, Pereira TR, Café TC, Santos JJM, el al. Doação compartilhada de óvulos (DCO): Uma alternativa ética? J Bras Rep Assist. 2006;10:10-15
Lopes VM, Pereira TR, Santos JJM, Pina H, Medina-Lopes MD, Café TC, et al.Egg sharing donation (ESD):anetical and efficient model. ESHRE 2008. E-Poster 309.
Management of women with premature ovarian insufficiency. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. POI Guideline Development Group December 2015.
Massin N, Gougeon A, Meduri G, et al. Significance of ovarian histology in the management of patients presenting a premature ovarian failure. Hum Reprod. 2004; 19:2555–2560.
Meduri G, Massin N, Guibourdenche G, et al. Serum antimullerian hormone expression in women with premature ovarian failure. Hum Reprod. 2007; 1:117–123.
Nelson LM, Covington SN, Rebar RW. An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause. Fertil Steril. 2005; 83:1327–1332.
Pitkin J, Rees MC, Gray S, Lumsden MA, Marsden J, Stevenson JC, Williamson J. Management of premature menopause. Menopause Int 2007; 13: 44-45.
Ribeiro WV, Rulli-Costa R, Silva CMM, Lopes VM. Ovo recepção: perfil das pacientes em lista de espera no programa do Hospital Regional da Asa Sul, Brasília, Distrito Federal. Rev Bras Ginecol Obstet 2007;29: 459-64
Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. Maturitas 2010;65: 161-166.
Silber SL, Lenahan KM, Levine DJ, David JL, Pineda JA , Gorman KS, et al. Ovarian Transplantation between monozygotic twins discordant for premature ovarian failure N Engl J Med. 2005;353:58-63.
Vandborg M, Lauszus FF (2006) Premature ovarian failure and pregnancy. Arch Gynecol Obstet. 2006; 273:387–388.
Vilodre LC, Moretto M, Kohek MBF, Spritzer PM, Falência ovariana prematura: aspectos atuais. Arq Bras Endocrinol Metab. 2007;51/6: 920-29.
Welt CK, Hall JE, Adams JM, Taylor AE. Relationship of estradiol and inhibin to the follicle-stimulating hormone variability in hypergonadotropic hypogonadism or premature ovarian failure. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:826–830.
Woad K, Watkins W, Prendergast D, et al: The genetic basis of premature ovarian failure. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2006; 46:242.



CLIMATÉRIO

Demétrio Antonio Gonçalves da S. Gomes
Josenice de Araújo Silva Gomes

> *Para ministrar hormônios é necessário conhecer a equivalência na atividade dos diversos fármacos. Qualquer que seja a escolha, o profissional deve sempre buscar respaldo científico idôneo*

07 Climatério

Demétrio Antonio Gonçalves da S. Gomes
Josenice de Araújo Silva Gomes

Dos sete milhões de folículos ovarianos presentes em um feto feminino na idade gestacional de cinco meses, mais de 99% sofrem atrofia durante a vida. E é a menopausa a consequência deste processo, onde ocorre uma quase cessação completa da produção ovariana de estrógeno e progesterona, acompanhada de amenorreia, a qual geralmente ocorre em torno de 51 anos de idade. Durante este período, muitas mulheres ovulam irregularmente, devido a um declínio do nível estrogênico, com consequente corpo lúteo insuficiente e déficit de progesterona ou resistência folicular ao estímulo ovulatório. A menopausa é a última menstruação e se constitui num marco dentro do climatério. O termo menopausa se refere à cessação da menstruação, como parte normal da idade ou como consequência da remoção cirúrgica de ambos os ovários.[6,36]

O climatério é a fase da vida da mulher onde ocorre a transição do período reprodutivo para o não reprodutivo.[10] E pode ser dividido em três partes: pré-menopausa (período entre o final da menacme - período da vida da mulher no qual ocorre a menstruação), perimenopausa (período de 3 a 5 anos que precede a última menstruação e um ano após) e pós-menopausa (intervalo de tempo entre o último catamênio (sangramento menstrual) e a senectude).[11]

O atendimento à mulher climatérica não é diferente da consulta ginecológica habitual. Cabe ao ginecologista contribuir para uma melhor qualidade de vida de sua paciente, identificando e corrigindo as alterações endócrinas e metabólicas comuns à idade avançada, e fazer medicina preventiva, particularmente das doenças cardiovasculares, ósseas e neoplásicas.

As alterações urogenitais, psíquicas e vasomotoras, assim como as alterações de pele, são consideradas decorrentes das modificações hormonais deste período e podem ser manejadas através da terapia hormonal[11].

FISIOPATOLOGIA

O ovário, após a menopausa, é menor do que o observado na menarca. Seu volume diminui em aproximadamente 30%, sendo esta redução mais proeminente no córtex devido à intensa diminuição do número e das dimensões dos folículos. Pode-se ainda observar fibrose intensa e esclerose arteriolar obliterante, fenômenos que contribuem para o aspecto irregular do ovário na pós-menopausa. Ocorre ainda a deposição de pigmentos e aumento da espessura da túnica albugínea. Os aspectos morfológicos indicam que o ovário na pós-menopausa é um órgão inativo e quiescente[34]. Mas este ponto de vista não é correto. Em termos de fisiologia, encontram-se alguns folículos em vários estádios de desenvolvimento. A maior parte do córtex e da medula ovariana na pós-menopausa está ocupada por cordões ou nódulos

difusos de células do estroma. Geralmente, estas células são fibroblastoides e parecem poder se desenvolver em unidades esteroidogênicas. [34, 35,37]

O envelhecimento ovariano inicia-se ainda na vida fetal, pois o número de folículos primordiais diminui progressivamente desde a vida fetal até a menopausa. O número de folículos passa de 7 milhões na vigésima semana de vida intrauterina para 10 mil na idade de 40 anos. Há diminuição do número de folículos primordiais, de folículos De Graaf e de corpos lúteos e aumento de folículos atrésicos na evolução do ovário pré-menopáusico.[35,36,37]

As mudanças no eixo hipotálamo-hipofisário-ovariano são as responsáveis pela irregularidade menstrual associada com esse período. Os ciclos, inicialmente, tendem a encurtar. Paralelamente, observa-se um aumento progressivo de FSH (o LH ainda permanecendo normal). Mais tarde, ciclos curtos ocorrem alternados com ciclos longos, a ovulação torna-se mais rara até desaparecer. As hemorragias de privação ocorrem irregularmente, já que não existe mais a ciclicidade. O FSH eleva-se isoladamente no início, refletindo diminuição da sensibilidade hipotálamo-hipofisária ao *feedback* do estradiol, que está em níveis normais ainda, e também diminuição da inibina, que exercia *feedback* negativo sobre a secreção de FSH. Após isso, o LH eleva-se também: um ano antes da menopausa a taxa de FSH já se encontra 10 a 15 vezes aumentada e o LH, 3 vezes mais alto, em comparação com os níveis de uma fase folicular normal. Essa hipersecreção gonadotrófica permanece por toda a vida.[38,39,40]

O estrogênio inicialmente se mantém em taxas normais ou até elevadas (pelo aumento do FSH), evoluindo para um declínio, com consequente déficit de progesterona pela insuficiência do corpo lúteo. O pico de LH não se produz com a adaptação necessária e as ovulações tornam-se escassas. Na pós-menopausa, a estrona representa o estrogênio dominante. A taxa de estradiol é inferior a 20pg/ml. A taxa de estrona é de 30-60pg/ml. A origem ovariana dos estrogênios é fraca, mas não é nula na pós-menopausa. A maior parte (80%) da estrona circulante provém da transformação periférica (no tecido adiposo, fígado, cérebro, medula óssea e músculos) dos androgênios adrenais, principalmente a androstenediona. A progesterona tem origem exclusivamente adrenal após a menopausa. Sua taxa é baixa, inferior à fase folicular de uma jovem. Nas mulheres pós-menopáusicas, a esteroidogênese ovariana é assumida pelas células do estroma e do hilo, e o principal produto é a androstenediona.[41,42]

A inibina, hormônio sintetizado pelo folículo ovariano que atua em nível central, diminuindo os níveis de FSH, também está reduzida[56]. Os corticosteroides suprarrenálicos não se alteram. A prolactina mostra-se normal ou diminuída e o GnRH estará aumentado. As gonadotrofinas se elevam na tentativa de compensar os níveis básicos de estrógenos, o que não ocorre, pois os ovários não são mais responsivos [43,44].

EPIDEMIOLOGIA

Desde o início da civilização, uma das preocupações da humanidade é com o processo de envelhecimento.

O envelhecimento e a incapacidade funcional associada a ele nunca foram tão estudados como ultimamente, apesar de a história demonstrar que as ideias sobre a velhice são tão antigas quanto a origem da humanidade[60].

Nos países em desenvolvimento, observa-se um envelhecimento populacional acelerado, com um incremento relativo da população idosa maior do que nos países desenvolvidos[61.] No Brasil, os idosos representam mais de 10% da população. O Censo 2010 divulgou que cerca de 20,5 milhões tinham 65 anos ou mais e a projeção é de que esta faixa etária deve alcançar 58,4 milhões de brasileiros em 2060 e afirmam que a expectativa média de vida pode aumentar para 81 anos. [62]

Com base em dados recentes do IBGE, as mulheres vivem em média 78,5 anos e os homens, 71,5 anos. Em 2060 as mulheres continuarão vivendo mais do que os homens, com uma expectativa de vida de 84,4 anos, enquanto a masculina será de 78,03 anos.[62]

Levam estes dados a concluir que é considerável o contingente de mulheres climatéricas passíveis de assistência à saúde, curativa ou preventiva. Considerando-se que na prática, costuma-se iniciar o tratamento dos sintomas mais frequentes da falência ovariana nos primeiros anos da quinta década, adicione-se por isso mais uma boa parcela à população-alvo carente de assistência no climatério.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Atualmente vem-se tentando explicar todas as alterações encontradas nesta fase através do déficit hormonal, de fogachos e fenômenos de depressão psíquica a fraturas ósseas e aterogênese.

O fato é que a maioria das alterações orgânicas e psicológicas que incidem no período climatérico e são relacionáveis com os déficits dos estrogênios, tem inequívoca etiologia multifatorial; sobre elas os níveis estrogênicos vão exercer papel coadjuvante de maior ou menor importância, mas de fato estarão implicados inúmeros outros fatores, como perfil psicológico da mulher, de sua vida sexual e social anterior, de sua capacidade de superar frustrações e, sobretudo, da forma como ela e a sociedade a que pertence encaram o climatério e o envelhecimento. [43]

Irregularidade menstrual

As primeiras manifestações clínicas na perimenopausa são as alterações menstruais. Quando o primeiro sinal de falência folicular for uma insuficiência lútea, os ciclos curtos serão característicos; se, por outro lado, ocorrer irregularidade na produção de estrogênio, os ciclos longos tomarão propriedade. Com o evoluir da insuficiência ovariana se constatam ciclos espaniomenorreicos com fluxo escasso e, finalmente, instala-se a menopausa[65.]

Aproximadamente 90% das mulheres manifestam sangramento uterino irregular quatro a oito anos antes da menopausa[66].

Fogachos

Os fogachos fazem parte da sintomatologia mítica do climatério, sendo o segundo sintoma mais fre-

quente na perimenopausa, experimentado por cerca de 75% das mulheres e são considerados a marca registrada da perimenopausa.

A sua frequência não segue um padrão, podendo ser diário, semanal ou mensal. O período de duração dos fogachos é de 3 a 5 anos. O cessar dos fogachos irá acontecer, na maioria das vezes, sem que qualquer tratamento seja feito. Entretanto, algumas mulheres irão experimentar estes desconfortos por vários anos após a menopausa.

A maioria das mulheres que experimenta os fogachos descreve sensações de ondas de calor que ocorrem no tórax, pescoço e face, acompanhados de rubor facial, mãos quentes, suores e às vezes palpitações, cefaleia e náuseas. Sua duração é variável e ocorre principalmente à noite, atrapalhando o sono e apresentando um efeito dominó sobre o humor, podendo surgir irritação, insônia e depressão [23,24].

São variáveis as teorias, mas não há definição no que concerne à origem dos fogachos. Parece que o declínio na produção dos estrógenos é um fator necessário para a fisiopatologia das ondas de calor. E que mecanismos adrenérgicos estão envolvidos. [25,26]

Alterações do sistema nervoso central

O papel da falência ovariana na fisiopatologia dos transtornos psíquicos no climatério baseia-se em estudos observacionais em pacientes sob TH e experimentações animais in vitro e in vivo.

A relação entre a deprivação estrogênica e sintomas psíquicos parece não ser direta.

Diante das ações estrogênicas sobre o SNC, já que o climatério é caracterizado pela falência ovariana, é sabido que existem alterações, desde depressão com diminuição da função cognitiva até quadros de demência senil, como a Doença de Alzheimer[67]

Depressão

A origem da depressão psíquica também é de difícil análise e sua relação com os níveis estrogênicos é bastante controversa. É sintoma ligado a múltiplas afecções mentais, doenças orgânicas, fatores circunstanciais da vida de relação, etc., tornando-se arriscado tentar uma análise causal neuroendócrina e/ou bioquímica. Antes de se pensar em um suposto efeito antidepressivo dos estrógenos é preciso considerar que algumas mulheres climatéricas (se não a maioria) têm motivos de sobra para experimentar tal sintoma: as inevitáveis modificações no organismo, como o aumento da prevalência das doenças crônico-degenerativas, fatores da esfera social e outros; as pacientes necessitam de apoio psicológico para passar por essa fase de maneira positiva. [5,32,33]

Doença de Alzheimer

Na fase de climatério, a frequência de Doença de Alzheimer é de 1,5 a 3 vezes maior nas mulheres[68].

O que se sabe é que a queda estrogênica não protegeria os neurônios contra o estresse oxidativo e neurotoxicidade do peptídeo B-amiloide, implicados na patogênese da doença de Alzheimer. Não podemos esquecer que as alterações cognitivas iniciais

podem ser decorrentes da síndrome depressiva em si[68].

ALTERAÇÕES TEGUMENTARES

Os processos relativos ao envelhecimento da pele se iniciam a partir dos 30 anos de idade e persistem pelo resto da vida, promovendo modificações. Na mulher surgirão, a seguir, os eventos relativos ao climatério que são concomitantes, mas não desencadeantes do envelhecimento cutâneo. Citam-se algumas modificações: perda da elasticidade, enrugamento, ressecamento, afinamento, alterações de termorregulação, diminuição da pilosidade pubiana e afinamento e queda dos cabelos etc. Neste processo, os estrógenos têm um relevante papel. Existem receptores para estrógenos e androgênios nos fibroblastos que são os precursores dos mucopolissacarídeos e das fibras de colágeno. [46]

ALTERAÇÕES MAMÁRIAS

No climatério, os ácinos e os tecidos fibrosos interlobulares da mama se atrofiam, porém persistem os sistemas canaliculares principal e intermediário. Pela involução do epitélio glandular, a mama fica composta basicamente de grandes ductos, tecido conjuntivo e gordura, tornando-se flácida com consequente instalação de grau variável de ptose, dependendo de fatores constitucionais. A discussão acerca das ações da terapia hormonal nas mamas é sem dúvida sobre a sua possível consequência deletéria. A hipótese do envolvimento dos estrógenos na carcinogênese mamária é sustentada de modo afirmativo, basicamente por dois fatores: o câncer de mama é 100 vezes mais frequente em mulheres que em homens e tem importante associação epidemiológica com os eventos da vida reprodutiva da mulher (nuliparidade, menarca precoce, menopausa tardia etc.). O papel de cada hormônio ainda não está bem estabelecido. Alguns autores acreditam que a presença de um meio hormonal adverso (níveis baixos de progesterona) favorece a conversão de estrona para estradiol e o acúmulo de receptores de estrógenos, o que levaria à hiperplasia ductal e/ou lobular, com maior risco de mutação e atipia.[13]

ALTERAÇÕES NO APARELHO UROGENITAL

Os níveis estrogênicos poderiam estar implicados através da diminuição do trofismo local, que reduz a eficiência dos aparelhos de suspensão e sustentação, levando a distopias que frequentemente se acompanham de incontinência urinária. O estriol parece ser uma molécula suficientemente eficaz para o tratamento da grande maioria dos sintomas de hipoestrogenismo pós-menopáusico, principalmente a nível vaginal. [12]

A terapia estrogênica promove o crescimento celular vaginal e a maturação celular, estimula a recolonização de lactobacilos, aumenta o fluxo sanguíneo vaginal, diminui o pH vaginal da menacme, melhora a espessura e a elasticidade vaginal, e a resposta sexual.[63]

O tratamento consiste em uma dose diária concentrada, seguida por reduções progressivas até a mínima dosagem que possa manter a integridade va-

ginal, necessitando uma terapia de curta duração.[63]

São observados:

- na vulva: embranquecimento dos pelos pubianos, enrugamento dos grandes lábios por diminuição da gordura subdérmica, apagamento dos pequenos lábios, entre outras alterações. O prurido vulvar surge com maior frequência nesta faixa etária. Lesões como as distrofias vulvares não podem ser negligenciadas.

- na vagina: importantes modificações ocorrem, como diminuição da espessura da mucosa, redução do número de pregas, estreitamento, rigidez e palidez da mucosa. A diminuição da lubrificação vaginal também é importante pois, associada às outras modificações, pode determinar dificuldades do coito e às vezes sua impossibilidade, surgindo dispareunia e anorgasmia. As principais queixas da mulher climatérica no que concerne à vagina são as disfunções sexuais e as colpites ou colpocervicites, uma vez que o epitélio vaginal atrófico é mais sensível a inflamações e mais suscetível a infecções.

- na uretra: a redução estrogênica pode ter importância na gênese das alterações uretrais. As uretrites são frequentes e a chamada síndrome uretral pode surgir quando há diminuição do trofismo da uretra em alto grau, pois com o afinamento, o epitélio fica mais sensível a irritações e à ação de germes patógenos. O óstio uretral, mais posterior na mulher climatérica, situando-se mais próximo ao óstio externo da vagina, favorece a ascensão de germes que podem facilitar infecções do trato urinário.

Em relação à incontinência urinária no climatério, é sabido que nestas mulheres a pressão uretral está diminuída, relacionada à falência estrogênica. No entanto, outros fatores decorrentes do envelhecimento devem ser considerados como, por exemplo: diminuição da circulação sanguínea e atrofia do tecido conjuntivo.[67]

Sintomas que demonstraram a eficácia do estrogênio: urgência miccional, diminuição do primeiro desejo miccional, diminuição das frequências miccionais diurna e noturna, incontinência urinária de esforço e aumento da capacidade vesical. Além disso, o estrogênio tópico trouxe melhores resultados que o estrogênio sistêmico.[68]

A infecção urinária e a bacteriúria assintomática são mais frequentes na pós-menopausa, decorrentes principalmente da diminuição de lactobacilos e aumento do Ph e da deficiência imunológica local e de maior aderência bacteriana ao urotélio[68].

ALTERAÇÕES ÓSSEAS

Estudos histomorfométricos demonstram que a perda óssea na mulher menopáusica parece se dever ao aumento da reabsorção óssea. A deficiência estrogênica influi consideravelmente na perda óssea que ocorre durante as duas primeiras décadas após a menopausa fisiológica. Outras substâncias como o paratormônio, a vitamina D e a calcitonina também têm influência no metabolismo ósseo. O paratormônio atua ao nível do tecido ósseo, estimulando os osteoclastos com consequente reabsorção óssea; a vitamina D ativa age ao nível das células intersticiais, promovendo maior reabsorção de cálcio e fósforo, e ao nível do osso tem atuação sinergicamente

ao paratormônio, e a calcitonina é um potente inibidor da reabsorção óssea, provavelmente inibindo a atividade osteoclástica. [2,14]

A osteoporose é um distúrbio ósseo metabólico que se caracteriza por fragilidade esquelética, baixa massa óssea e qualidade óssea alterada. A osteoporose tem inegavelmente uma etiologia multifatorial, mas o papel dos estrógenos tem sido estudado, mostrando que atuam tanto antagonizando os efeitos do paratormônio que estimula a reabsorção óssea como também ao nível de receptores estrogênicos nas células do osso. As principais manifestações são as fraturas que ocorrem mais frequentemente nas vértebras, terço distal do rádio, fêmur, úmero e pequenos ossos periféricos. [2, 14.] Os principais fatores de risco para osteoporose nas mulheres após a menopausa são idade avançada, deficiência estrogênica, fatores genéticos, estilo de vida, peso inferior a 57,7kg ou IMC inferior 21kg/m² e uso de medicamentos como por exemplo os corticosteroides[68].

DOENÇA CARDIOVASCULAR

As mulheres apresentam os mesmos fatores de risco para as doenças cardiovasculares (DCV) que os homens, ou seja, hipertensão arterial, tabagismo, diabetes mellitus, obesidade, vida sedentária, hipercolesterolemia, estresse e antecedentes familiares. As doenças cardiovasculares ocupam o primeiro lugar como causa de mortalidade feminina na maioria dos países do mundo, superando as doenças neoplásicas.

O grande aumento na expectativa de vida observado nas últimas décadas torna as mulheres mais vulneráveis às DCV, principalmente no período da pós-menopausa pela deficiência estrogênica.

Várias evidências mostram que a redução da função ovariana no climatério associa-se ao aumento do risco de doença coronariana e que isso se deve provavelmente ao hipoestrogenismo.

A DCV é uma doença crônico-degenerativa cuja incidência aumenta nesta faixa etária, tanto em homens como em mulheres.

No entanto, tenta-se dar importância distinta aos níveis estrogênicos em relação aos outros fatores etiológicos.

O processo aterosclerótico pode ser assintomático, mas a principal manifestação clínica na mulher é a angina pectoris. A relação entre os níveis decrescentes de estrogênios e os níveis crescentes de lipoproteínas no sangue pode ser demonstrável, mas essa relação de decréscimo dos estrógenos e a incidência da angina ou infarto não se repetem com probabilidades fortes, certamente porque inúmeros fatores interferem na gênese do processo aterosclerótico e de suas consequências clínicas.

Na pós-menopausa há tendência a aumentar a taxa de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e baixa (LDL), aumentando assim o risco de aterosclerose. [7]

Existem mecanismos de proteção cardiovascular dos estrogênios, a saber:

- Ação inotrópica direta no coração e grandes vasos.
- Atividade antioxidante.

- Impacto favorável na fibrinólise.
- Inibição do crescimento e migração do músculo liso vascular, impedindo o espessamento na íntima da artéria.
- Vasodilatação por mecanismos independentes do endotélio.
- Aumento da prostacielina e óxido nítrico causando vasodilatação e dificultando a agregação plaquetária.
- Impacto favorável do perfil lipídico, com redução do colesterol total e LDL-C e aumento na HDL-C.
- Proteção contra lesão nas células endometriais.
- Inibição da transformação dos macrófagos em células espumosas.
- Diminuição nos níveis da enzima de conversão de angiotensina e renina.
- Redução nos níveis de homocisteína.

OBESIDADE

No climatério há aumento do peso corpóreo por aumento da massa gordurosa, apesar da diminuição da massa muscular, em no mínimo 12% a cada década de vida.

Existe um aumento de 20% de gordura nas mulheres pós-menopausadas em relação às não menopausadas. [4]

A distribuição da gordura na mulher no menacme é periférica, chamada de ginecoide ou em forma de pera, enquanto na mulher na pós-menopausa e no homem ela tem distribuição central ou abdominal, conhecida por androide ou em forma de maçã, a qual apresenta correlação com o risco cardiovascular aumentado[4].

A relação entre cintura/quadril é uma maneira prática de estimar o grau de gordura central (androide) em relação à gordura ao nível do quadril (ginecoide). Uma relação maior do que 0,85 está associada a aumento do risco cardiovascular[4].

O índice de massa corpórea (IMC) deverá ser obtido e estar idealmente entre 20 e 25. Se tiver acima de 27 exige intervenção com dieta e exercícios físicos[4].

IMPLICAÇÕES PSICOLÓGICAS E SOCIAIS

Apesar de o climatério fazer parte do processo normal de envelhecimento feminino, é a menopausa fator marcante para a maioria das mulheres.

Esse período costuma ser encarado pela maior parte das mulheres como tranquilo, mas para algumas é considerado bastante conturbado.

Isso depende do nível de educação (escolaridade), cultura e situação familiar, que contribuem para a formação do perfil psicológico da mulher.

Outro aspecto importante e que influencia bastante é a sua vida pregressa, suas realizações, seu êxito no sexo, na maternidade, na profissão.

Aliados ao seu próprio equilíbrio emocional, situam a mulher em melhores ou piores condições dentro do climatério. [27,28, 29]

Vale enfatizar que a sintomatologia do climatério é mais intensa nas mulheres com relacionamento matrimonial difícil, naquelas que a vida limitou-se à criação dos filhos ou ainda nas que davam grande valor aos atributos sexuais.

Mulheres que cultivaram uma união sólida e que além da maternidade e do casamento, desempenham ainda atividades social e profissional, dificilmente vão apresentar alterações da esfera psicossocial. [30,31, 32, 33]

ALTERAÇÕES DA SEXUALIDADE

No climatério é importante levar em consideração como a mulher avalia sua imagem: se ela se sente feia, pouco atraente, realmente sua vida sexual sofrerá as consequências. No entanto, se permanecer interessada e interessante, é provável que nenhuma repercussão de monta realmente ocorra.

As mulheres após a menopausa apresentam certa atrofia genital, contribuindo para uma diminuição da elasticidade e fragilidade da mucosa vaginal, além disso, apresentam lubrificação vaginal menos intensa e mais demorada. Os orgasmos, embora mais curtos, têm a mesma intensidade daqueles experimentados pelas mais jovens.

A disfunção sexual pós-menopáusica, quando existe, pode ser existencial ou de ordem mecânica, contribuindo para a diminuição da atividade sexual, que nesta fase dependerá principalmente da adequada estimulação.[5]

Entre as manifestações gerais mencionadas, as vasomotoras e psíquicas são as que mais incomodam e chamam a atenção das mulheres: inicialmente pouco intensas, aumentam gradativamente até se tornarem, para certas pacientes, insuportáveis.

Estas alterações são os motivos que fazem as mulheres procurarem o Ginecologista, muitas vezes apavoradas pela intensidade dos sintomas e outras vezes aterrorizadas pela proximidade da menopausa.

É neste momento que o Ginecologista deve ter bastante capacidade técnica, tirocínio suficiente e vivência clínica para orientar e tratar o climatério.

Indicações e contraindicações

As principais indicações da TH são:

Sintomas vasomotores: a TH causa o alívio dos sintomas vasomotores e é considerado o tratamento mais eficaz contra os sintomas vasomotores, incluindo eficácia contra ondas de calor e sudorese noturna[92,93,94]. Estudos mostram que todos os estrogênios utilizados na TH (estrogênios conjugados, estradiol oral e transdérmico) são indicados para melhorar os sintomas vasomotores.

Osteoporose pós-menopáusica: os efeito da TH na massa óssea é bem conhecido pois se associa a ganho consistente de massa óssea[96]. Além do ganho de massa óssea também é necessário reduzir as fraturas. O estudo WHI demonstrou esta redução, onde após os 5,6 anos de seguimento médio no braço TH combinada, apenas 8,6% das mulheres do grupo hormonal contra 11% do grupo placebo apresentaram fraturas.[95]

Atrofia vaginal: considera-se a TH como uma medida eficaz no que se refere aos sintomas de atrofias vulvovaginais , assim como melhorar o padrão citológico e o pH vaginais, porém a administração vaginal ainda é a mais utilizada nesses casos.[97]

De acordo com a Cochrane Library, os estrogênios tópicos vaginais trazem melhores resultados em comparação com o grupo placebo ou géis não hormonais. Além disso, revelam a utilidade para mulheres com urgência miccional, noctúria, urge-incontinência, incontinência urinária de esforço e micções urinárias de repetição.[97,98]

Existem contraindicações clássicas ao uso da TH, ou seja, não deve ser utilizada por mulheres que apresentem quaisquer das seguintes condições: [51, 64]

Tromboflebite evidente ou distúrbios tromboembólicos em tratamento. Doença vascular cerebral ou coronariana, neoplasia estrogeno-dependente confirmada ou suspeita, sangramento genital anormal de causa indeterminada, antecedente de tumor genital benigno ou maligno, diabetes melito, anemia falciforme, câncer de mama diagnosticado ou suspeito, ou histórico pessoal de câncer de mama, síndrome de Dubin-Johnson, adenomas ou carcinomas hepáticos, ou doença hepática ativa, tabagismo, obesidade, doença valvar cardíaca com complicações trombogênicas, arritmias trombogênicas, trombofilias hereditárias ou adquiridas, cirurgia de grande porte com imobilização prolongada, enxaquecas, hipertensão.

Há também as seguintes contraindicações: carcinoma de endométrio ou outra neoplasia estrogeno-dependente suspeita ou diagnosticada, Icterícia colestática de gravidez ou icterícia com o uso prévio de contraceptivos hormonais, gravidez suspeita ou confirmada.

Devido ao grande aumento de usuárias de TH existe a necessidade de se conhecer os efeitos sobre o risco de câncer de mama e genital, principalmente.

Até o presente momento, não há estudos controlados randomizados que nos forneçam dados sobre TH em pacientes com carcinoma de mama previamente tratadas. A decisão pela prescrição deve ser feita conjuntamente com o especialista e necessitará de monitoramento da recorrência da doença, levando-se em conta riscos e benefícios. Nestes casos, deve-se optar por TH de baixa dose.[68]

O antecedente de câncer epitelial de ovário previamente tratado não é uma contraindicação absoluta à TH, podendo ser utilizada principalmente nos casos de estádios iniciais em que a probabilidade de cura é grande[68]. Em mulheres previamente tratadas de câncer cervical do epitélio escamoso, não há contraindicação à TH com estrogênios isolados. Nos casos de adenocarcinoma cervical, a TH poderá ser utilizada, no entanto seria prudente seguir as mesmas orientações em relação ao adenocarcinoma de endométrio.[68]

PROPEDÊUTICA NO CLIMATÉRIO

A propedêutica ginecológica coloca à disposição uma infinidade de exames que vão desde um simples teste do progestogênio até dosagens refinadas e aparelhos de sofisticada e fantástica tecnologia que de maneira inquestionável, fornecem-nos resultados seguros e precisos.

Devemos ter bom senso para descriminar quais exames seriam realmente necessários, aqueles que irão definitiva e inequivocamente orientar nosso diagnóstico e conduta. A propedêutica é realizada no sentido de avaliar se condição clínica da paciente é compatível com a normalidade, avaliação dos perfis hormonal e metabólico, e realização da prevenção do câncer ginecológico.

A propedêutica básica do climatério deve proporcionar ao clínico uma visão geral e pormenorizada da

saúde dessas pacientes que estão na perimenopausa, no sentido do equilíbrio: psíquico, físico e metabólico, detectando tão cedo quanto possível doenças como hipertensão, cardiopatia, diabetes mellitus, câncer. Deve-se ainda avaliar no geral aspectos da audição, visão, dentição e osteopenia/osteoporose ou metabolismo ósseo.

A anamnese e o exame físico completos são fundamentais e deverão ser realizados periodicamente.

RASTREAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

A mamografia é o principal recurso capaz de diagnosticar precocemente o câncer de mama, pois detecta as lesões no estádio subclínico, antecipando o diagnóstico em pelo menos 20 meses, em relação ao diagnóstico clínico. Os índices de acerto da mamografia dependem não só da técnica, mas também do tipo de mama que está sendo estudada. A mama da mulher climatérica apresenta, com a idade, uma substituição adiposa, o que favorece sua investigação. Com o uso da terapia hormonal, o tecido mamário sofre várias alterações (das glândulas, do tecido conectivo e dos ductos) que se traduzem por alterações mamográficas, sendo que as mais frequentes são o aumento da densidade difusa e o aumento da densidade focal, assimétrico ou não. [60]

O rastreamento assintomático reduz a mortalidade em 30% em seguimentos durante 10 anos em mulheres dos 50 aos 69 anos, com menor morbidade e melhor qualidade de vida. Para as mulheres entre 40 e 49 anos, o valor do exame mamográfico na redução das taxas de mortalidade parece ainda pequeno, não ultrapassando 10% nos 10 primeiros anos após o início do rastreamento. [80,81]

MAMOGRAFIA NA PERI E NA PÓS-MENOPAUSA

As principais recomendações:

- Sociedade Americana do Câncer: Mamogramas anuais a partir dos 40 anos, na ausência de resultados incomuns.
- Sociedade Canadense do Câncer: Mamograma a cada 2 anos entre as idades de 50 e 69, com mamogramas mais frequentes ou testes mais detalhados quando são encontradas anormalidades.[89]
- Instituto Nacional do Câncer (INCA): Mamogramas a cada 1 ou 2 anos entre as idades de 40 e 50 anos, e anualmente depois disso.
- Sociedade Americana de Menopausa: Mamogramas anuais a partir dos 40 anos (na ausência de achados anormais) e antes de se iniciar a terapia hormonal.
- Organização Mundial da Saúde (OMS): Mamogramas de triagem a cada 2 anos para mulheres entre 50 e 69 anos. Avaliações clínicas das mamas e autoexame não são recomendados.[90]

CÂNCER DE COLO UTERINO

O exame de Papanicolau e o tratamento das anormalidades vesico-uterinas pré-cancerosas têm dado resultados na redução da incidência e mortalidade por câncer de colo uterino (prevenção primária). O programa de

rastreamento anual reduz a incidência de câncer de colo em 90%.

COLPOCITOLOGIA ONCÓTICA

As principais recomendações:
- Início com a relação sexual (especialmente entre 25-60 anos);
- 48 horas sem relação sexual, creme vaginal, sangue;
- Se exame normal: anual;
- 2-3 normais: trianual;
- Em histerectomizadas por causa benigna não há necessidade de coleta de material;
- Idade de parada não fixada:
- Em geral 65-69 anos (com pelo menos 3 exames normais);

AVALIAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR

A Doença Cardiovascular (DCV) engloba tanto a doença cardíaca isquêmica quanto a doença cerebrovascular, sendo considerada a maior causa de morbimortalidade em mulheres na pós-menopausa, superando todas as outras causas, como câncer, acidentes e diabetes. A DCV mata mais que a soma de todos os tipos de câncer nas mulheres após os 65 anos em todo o mundo. [82]

A maioria das DCV resulta de aterosclerose das artérias. Estudos epidemiológicos e clínicos evidenciaram que a maneira mais eficaz de prevenção dessas doenças consiste no combate ao tabagismo, perda de peso e controle dos níveis do colesterol. [83]

Durante o período reprodutivo, as mulheres têm uma incidência menor de DCV em relação aos homens, mas essa diferença se perde após a menopausa.

A explicação biológica mais plausível para esse fenômeno é o "efeito protetor" dos estrogênios já demonstrado no perfil lipídico e, provavelmente, extensivo a outros mecanismos metabólicos e vasculares.

As dislipidemias com concentração elevada de colesterol total (CT), de LDL-c e de triglicerídeos (TE) e baixa de HDL-c constituem fatores de resulta mais significativos entre todos os fatores de risco modificáveis pra a ocorrência de DCV. [83,84]

Seis meses após a menopausa os níveis de CT, LDL-c e TE elevam-se entre 5 e 10%; em dois anos o HDL-c diminui em aproximadamente 6%.

Avaliação do colo do útero

São recomendados exames pélvicos, testes de PAP com exame de DNA do papilomavírus humano (HPV), biópsia endometrial, ultrassom, histeroscopia e/ou histerografia com solução salina, colposcopia e biópsia do colo do útero são métodos eficazes para a avaliação de doença ginecológica, quando indicada.[88]

Avaliação hormonal

Visto que nenhum dos exames atuais pode confirmar ou prever a menopausa, sua constatação é feita através do histórico e dos sintomas médicos das pacientes. Porém, testes de níveis hormonais não ovarianos podem ser eficazes para descartar outras possíveis causas dos sintomas, como por exemplo, a doença de tireoide.[64]

DIABETES

O diabetes constitui fator de risco para doença coronariana, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica. O diabetes exacerba os efeitos de outros fatores de risco de DCV e pode comprometer a ligação estrogênica, neutralizando possíveis efeitos protetores do estrogênio nas mulheres no climatério.

TIREOIDE

A tireoideopatia tem uma prevalência de 2,4% subclínica e 73,8 de hipotireoidismo. O TSH deve ser dosado a cada 05 anos e alguns autores preconizam em 2-3 anos. O TSH entre 4 e 10 tratar em situações especiais; acima de 10 sempre tratar. As dosagens dos hormônios tireoidianos T4L, T3 e T3L são indicadas após tratar TSH anormal.

TESTE DE TRIAGEM PARA CÂNCER COLORRETAL

Os principais testes para o câncer colorretal são o teste de sangue oculto nas fezes (TSOF), a sigmoidoscopia flexível, a colonoscopia e a colonoscopia por TC.

PESQUISA DE SANGUE OCULTO NAS FEZES

O câncer de colo retal é a terceira causa de morte por câncer em mulheres, e a maioria dos casos ocorre acima dos 50 anos. A pesquisa de sangue oculto nas fezes deve ser realizada anualmente, a partir dos 50 anos e nas pacientes com fatores de risco; o exame pode ser antecipado para aquelas com algum parente de primeiro grau com história positiva, recomendando-se o rastreamento a partir dos 40 anos, ou 10 antes da idade em que o familiar desenvolveu o câncer.

COLONOSCOPIA

A colonoscopia é o exame de maior sensibilidade e de escolha para detectar lesões colorretais, de acordo com o Colégio Americano de Gastrenterologia. Poderia ser realizada a cada cinco ou 10 anos nas mulheres climatéricas com individualização de cada caso. Uma boa recomendação seria a sua realização a cada cinco anos, em associação a pesquisa de sangue oculto anual nas mulheres climatéricas.

DENSITOMETRIA ÓSSEA

É o melhor e mais acurado método de quantificação da densidade mineral óssea.

A densitometria óssea permite uma medição não invasiva, rápida e precisa da massa óssea. O pico de massa óssea e a densidade óssea observadas por ocasião da menopausa têm bom valor preditivo para o desenvolvimento da osteoporose. O exame também é útil para monitorar a massa óssea em pacientes submetidas a medicamentos com atuação no metabolismo ósseo.

A definição de densidade óssea baseada na densidade mineral óssea é considerada normal se estiver com o Escore T acima ou igual a -1,0; baixa com Escore T entre -1,0 e 2,5 e osteoporose quando o Escore T é igual ou inferior a -2,5.[91]

Principais indicações:

- Fraturas por baixo trauma ou fragilidade óssea ou atraumática;
- Mulheres e homens com hipogonadismo;
- Uso prolongado de corticoides;
- Evidências radiográficas de osteopenia (e/ou desmineralização e/ou rarefação óssea);
- Ultrassonografia abaixo de -1 SD;
- Condições causadoras de osteoporose ou fragilidade óssea:
    - Condições reumatológicas (artrite reumatoide, espondilite e outras);
    - Condições endócrina (hiperparatireoidismo, hipertireoidismo etc);
    - Síndromes genéticas (*osteogenesis imperfecta*, Síndrome de Turner etc);
    - Condições ortopédicas (distrofia simpático reflexa, imobilização prolongada etc);
    - Síndromes disabsortivas (doenças inflamatórias intestinais; doença celíaca, pós-gastrectomia etc.);
    - Condições nefrológicas
    - Outras (transplantados, mieloma, hepatopatias crônicas entre outras);
    - Uso prolongado de substâncias ou medicamentos associados à perda de massa óssea (anticonvulsivantes, anticoagulantes, análogos, do Gn RH, lítio, imunossupressores, alguns retrovirais, doses supressivas de hormônios tireoidianos, tabagismo, alcoolismo); história materna de fratura de fêmur proximal (ou de osteoporose);
    - Perda de estatura (>2,5cm), hipercifose torácica;
    - Mulheres e homens de 65 anos ou mais, independentemente da presença de fatores de risco;
    - Menopausa precoce;
    - Índice de massa corporal baixo (<19), passado de estados prolongados de baixa ingesta de cálcio;
    - Mulheres em uso de TH por período prolongado que tenham interrompido o tratamento;
    - Para monitoramento das mudanças de densidade óssea decorrentes da evolução da doença ou das diferentes intervenções disponíveis;
    - Mulheres na pré e pós-menopausa (com fatores de risco, outros, não mencionados nesta lista de indicações)

Os principais testes laboratoriais que podem ser utilizados para avaliação da osteoporose são: hemograma completo, cálcio sérico, fosfato sérico, 25-hidroxivitamina D sérica, albumina sérica, fosfatase alcalina sérica, excreção urinária de cálcio, hormônio estimulante da tireoide, eletroforese de proteína, transglutaminase tecidular (enteropatia por glúten) com IgA total normal, creatinina para bifosfonatos.

ULTRASSONOGRAFIA PÉLVICA

Por ser exame não invasivo, é um método propedêutico ideal para a avaliação pélvica.

No climatério está indicada nas seguintes situações:

- Diagnóstico de doenças endometriais e ovarianas;
- Sangramento genital;
- Massa pélvica a esclarecer.

A medida ecográfica da espessura das duas camadas do eco endometrial pode ser utilizada como marcador de alterações endometriais. Quando a medida encontra-se abaixo de 5 mm, em mulheres pós-menopáusicas sem terapia hormonal, podem-se excluir estados patológicos do endométrio. Quando a medida foi maior ou igual a 5 mm, sem terapia hormonal, a propedêutica deve avaliar e realizar biópsias, histerossonografias e histeroscopias pra afastar lesões endometriais.[85]

A ultrassonografia pélvica, embora seja muito utilizada, não demonstrou eficácia como procedimento de tratamento na redução da mortalidade do câncer de endométrio ou de ovário.[86,87]

TERAPIA DE REPOSIÇÃO NO CLIMATÉRIO

Desde o ano de 2000, o arsenal terapêutico para o climatério aumentou, com o surgimento dos métodos alternativos, principalmente a prescrição de medicamentos não hormonais, após o tão conhecido e polêmico WHI. [1, 2, 8,9]

De qualquer forma, não foram deixadas de lado as medidas gerais como: dieta normoproteica, hipocalórica e rica em cálcio (leite e derivados), suplementação diária de vitamina D, 400UI diários para aumentar a absorção de cálcio e redução de peso nas obesas, estimulando a atividade física diária[4].

Terapia Hormonal (TH)

O climatério é um período de transição para o envelhecimento e a redução dos hormônios ovarianos é um dos fatores mais importantes na evolução da vida de nossa espécie e dos indivíduos que a compõem.

Atualmente vem-se preconizando cada vez mais a terapia hormonal no climatério, pelos seus efeitos sabidamente benéficos, principalmente nos sintomas vasomotores e na proteção óssea.

Na Terapia Hormonal no climatério são empregados os estrogênios, os progestogênios e, eventualmente, os androgênios.

Sabe-se da existência de inúmeros esquemas de administração e das diferentes formas de apresentação, por isso a TH deve ser sempre introduzida de forma individualizada.

As pacientes que não têm útero dispensam o uso de progestogênios, pois sua função em TH é a prevenção da hiperplasia e do câncer endometrial.[57]

Já nas mulheres que têm útero, utilizam-se estrogênios associados aos progestogênios, lembrando que quando são usados de forma sequencial podem determinar fluxo menstrual regular.[58]

No caso daquelas pacientes que não aceitam o sangramento observado neste regime, podem-se utilizar diária e continuamente os estrogênios com doses reduzidas de progestogênios, chamado de esquema combinado contínuo.[59]

Os estrogênios são na atualidade o tratamento mais efetivo para os sintomas vasomotores. O efeito da estrogenioterapia não é usualmente imediato e em aproximadamente três meses ocorre melhora de 90% da sintomatologia. Sua ação máxima dá-se vários meses após o início da sintoma-

tologia e se mantém até algumas semanas após a sua descontinuidade, devido ao seu depósito no tecido gorduroso.

A TH não se restringe ao tratamento da síndrome climatérica. Já está bem estabelecido que a estrogenioterapia de reposição previne a perda óssea em mulheres ooforectomizadas ou pós-menopáusicas.

O estrogênio é o agente de escolha para prevenir a perda óssea pós-menopáusica. Também é efetivo para reduzir a perda óssea nas mulheres até muito tempo depois da pós-menopausa.[3,14]

Em baixas concentrações, os estrogênios inibem a perda óssea: 2mg de estradiol e 0,625mg de estrogênios conjugados são muito efetivos. As aplicações epidérmicas de estrogênio por adesivos ou géis, iguais à administração subcutânea de preparações estrogênicas, também têm bons resultados. Embora os progestágenos possam diminuir a perda óssea, seus efeitos não se somam àqueles obtidos com a dose máxima efetiva do estrogênio.[3,14]

A literatura científica é muito ambígua em relação aos hormônios sexuais e o câncer de mama. Os estrogênios têm sido incriminados como uma das causas de câncer. Quando a mulher não usuária de hormônio desenvolve câncer de mama, a doença é considerada uma fatalidade. Entretanto, se ela estiver fazendo uso de TH, a doença é atribuída aos hormônios e, por, vezes ao médico que os prescreveu. O bom senso deve ser levado em consideração e a propedêutica inicial deverá fazer parte de seu roteiro, com a solicitação de mamografia antes de qualquer prescrição medicamentosa.[48, 49,50]

Os estrogênios são utilizados em doses capazes de aliviar os sintomas vasomotores, prevenir ou tratar a atrofia genital e a osteoporose. Podem sem utilizados por várias vias: oral, vaginal, transdérmica (adesivo ou gel) e implantes subcutâneos.[52c ccd]

A tabela abaixo (Tabela 1) mostra os estrogênios disponíveis no mercado brasileiro usados em TH, suas doses e vias de administração.

Via oral	Dose
Estrogênios conjugados	0,3-0,45-0,625-1,25 mg/dia
17 -estradiol micronizado	1-2 mg/dia
Valerato de estradiol	1-2 mg/dia
Hemisuccinato de estradiol	1,5 mg/dia
Estriol	2-6 mg/dia
Via transdérmica	
Estradiol transdérmico	25-50-100 μg/dia
Estradiol gel	0-5-1,0-1,5-3,0 mg/dia
Via subcutânea	
Estradiol implante	25 mg a cada 6 meses
Via vaginal	
Estrogênios conjugados	0,625 mg/dia
Estriol	1-2 mg/dia
Promestrieno	10 mg/dia

A estrogenioterapia oral é capaz de induzir a síntese hepática de 3 globulinas transportadoras dos esteroides sexuais, do cortisol e dos hormônios tireoidianos. Este aumento é um bom índice da ação estrogênica sobre o fígado.

Os estrogênios orais elevam o HDL-colesterol, especialmente a subfração 2, mais relacionada à cardioproteção, como a apoproteína A-1. Este efeito dos estrogênios sobre as lipoproteínas faz-se entre 4 a 6 semanas e desaparece 3 a 4 meses após a supressão da TH. O aumento do HDL se explica por um incremento da síntese hepática e diminuição da lípase lipoproteica que o cataboliza. A diminuição do LDL colesterol também ocorre por meio de um duplo mecanismo: uma menor conversão de VLDL à LDL e do aumento do seu catabolismo por indução de receptores a nível hepático. [53]

O estradiol transdérmico não modifica estas proteínas por não apresentar a passagem hepática, chamada de primeira passagem, sendo então utilizado quando se deseja evitar os efeitos da primeira passagem pelo fígado, diminuindo o risco de indução enzimática hepática e de suas sequelas. Esta via também é responsável pela diminuição dos triglicerídeos. [54,55] A via vaginal possui absorção irregular e pouca ação em nível sistêmico e está indicada para pacientes com diagnóstico de vaginite atrófica, ressecamento vaginal e distúrbios urinários.

Já os progestogênios disponíveis no mercado brasileiro empregados na TH com doses mínimas que ofereçam proteção endometrial podem ser vistos na tabela a seguir.

Via oral	Dose
Acetato de medroxiprogesterona	1,5-2,5-5,0-10 mg/dia
Acetato de ciproterona	1-2 mg/dia
Noretisterona	0,35 mg/dia
Acetato de noretisterona	0,35-0,5-0,7-1,0 mg/dia
Acetato de nomegestrol	2,5-5,0 mg/dia
Didrogesterona	5,0-10 mg/dia
Dienogest	2,0 mg/dia
Norgestimato	9 µg 3/3 dias
Progesterona micronizada	100-200-300 mg/dia
Trimegestona	0,5 mg/dia
Via transdérmica	
Acetato de noretisterona	140-170-250 µg/dia
Via vaginal	**Dose**
Progesterona micronizada	100-200-300 mg

A tibolona é quimicamente um progestogênio, mas possui ações teciduais com atuação estrogênica, progestogênica e androgênica. Pode ser utilizada na dose de 1,25-2,5mg/dia para alívio da sintomatologia apresentada pelas mulheres na pós-menopausa. A tibolona tem sido utilizada para o tratamento dos sintomas do climatério, para aumentar a libido, diminuir a atrofia vaginal e prevenir a perda de massa óssea. Esta ação da

tibolona é obtida sem que haja estímulo endometrial e sem aumentar a densidade mamaria[69]. A ação da tibolona sobre o osso é comparável à dos estrogênios isolados ou associados a um progestógeno.

A deficiência androgênica tem sido mais aceita nas mulheres que foram submetidas a ooforectomia bilateral, já que os ovários representam as principais fontes de testosterona circulante. Entretanto, também as mulheres climatéricas com ovários preservados apresentam níveis circulantes de testosterona progressivamente menores, podendo ter a tríade de sintomas caracterizada por diminuição da libido, falta de motivação e fadiga persistente.[70, 71]

A melhora dos distúrbios sexuais com a associação de androgênios aos esquemas de TH é tema de muitas controvérsias. Alguns autores têm referido que a associação de androgênios à TH no climatério em pequenas doses não apresenta efeitos colaterais importantes ou irreversíveis. É benéfica para as mulheres que têm distúrbios da função sexual.[70, 71, 72,73]

A utilização de metiltestosterona gel (3 mg /ml) mostrou-se segura em curto prazo em relação a alguns parâmetros de risco cardiovascular e toxicidade hepática, sem efeitos colaterais indesejáveis.[71]

Outra classe de drogas utilizada na prática clínica e que atua de forma seletiva nos receptores de estrogênios são os moduladores seletivos dos receptores dos estrogênios, ou SERMs. Exercem efeitos agonistas ou antagonistas em diferentes tecidos alvo, por mecanismos complexos. Os SERMs disponíveis são o raloxifeno e o tamoxifeno.[68]

A indicação principal para o uso de raloxifeno é a ação no metabolismo ósseo. Apesar de estar associada com o aumento de 2 a 3 vezes no risco de doença tromboembólica, não se encontrou associação com o aumento na incidência de hiperplasia ou câncer de endométrio Já o tamoxifeno é utilizado como adjuvante no tratamento do câncer de mama e sobre o útero mostrou-se um agonista estrogênico, sendo o aumento na incidência de hiperplasia e de câncer de endométrio um fator complicador em pacientes não histerectomizadas.[68]

Os fitoestrogênios são substâncias encontradas nas plantas que têm afinidades estruturais com 17 betaestradiol, ligam-se ao receptor estrogênico e são capazes de produzir efeitos estrogênicos já documentados em animais e humanos. As pesquisas surgiram a partir de estudos epidemiológicos em mulheres asiáticas, as quais apresentam um grande consumo de fitoestrogênios, atribuindo-se a isso menor incidência das ondas de calor em relação às mulheres americanas e europeias.[74, 75]

Os fitoestrogênios ligam-se aos receptores de estrogênios e podem possuir atividade estrogênica ou antiestrogênica, dependendo do meio hormonal e do órgão alvo envolvido.[76, 77]

Alguns estudos apontam redução no risco de doença cardiovascular, dislipidemia e osteoporose, como observado nas populações asiáticas.[75, 76,78]

Os fitoestrogênios mais encontrados nas dietas humanas são as isoflavonas, lignanos e coumestanos. As isoflavonas são encontradas pre-

dominantemente nos produtos da soja e outros grãos, e são basicamente de dois tipos: genisteína e dadzeína.[75]

A osteoporose e as fraturas dela decorrentes têm uma incidência menor na Ásia em comparação aos países ocidentais, e esse fenômeno é atribuído à alimentação rica em fitoestrogênios.[76, 78,79]

As baixas taxas de doença cardiovascular nas populações asiáticas sugerem um efeito benéfico dos fitoestrogênios, mas nestas evidências epidemiológicas existe a possibilidade de múltiplos vieses, como a baixa ingestão de gorduras nestas populações e a hereditariedade.[78, 80]

Existem produtos de TE oral atualmente utilizados no tratamento da pós-menopausa como: Cenestin®, Congest®, C.E.S (EUA); PMS-Conjugado (Canadá), Enjuvia®, Premarin® Menest®, Estrace®, Femtrace®, Ortho-Est®, Ogen® (EUA e Canadá).[64]

No tratamento da pós-menopausa, os produtos de TE vaginal mais utilizados são: Alora®, Esclim® Menostar®, Vivelle®, Vivelle-Dot®, Estrogel®, Elestrin®, Divigel®,Estrasorb®, Evamist®, (Canadá), Estradot®, Estrogel®, Oesclim® (EUA); Climara®, Fempatch®, Estraderm® (EUA e Canadá)[64].

Os mais atuais produtos de TE transdérmica e tópica conhecidos para uso na pós-menopausa são: Creme vaginal Estrace®, Femring®, Delestrogen®, Depot-stradiol®, Creme Vaginal Premarin® (EUA); Creme Vaginal Estrogyn®, (Canadá), Estring®, Vagifem®, Premarim® (Canadá e EUA)[64].

Os produtos de TEP combinada mais utilizados no tratamento da pós-menopausa são: Premphase®, Femhrt®, Activella®, Prempo®, Prefest®, CombiPatch®, (EUA) Premplus®, Premplus Cycle® oral FemHRT®, Activelle®, Activelle LD®, Estalis®, (Canadá), Angeliq Climara Pro (Canadá e EUA).[64]

Esquemas de TH

Os esquemas de tratamento hormonal com estrogênios (E), progestogênios (P) e androgênios (A) mais utilizados são:

- TE (E isolado): indicado para as mulheres que não têm útero;
- TEP-CS (Tratamento Estro-Progestogênico Combinado Sequencial): E por 25 dias do mês ou sem interrupção e P cíclico. Usado nas mulheres não histerectomizadas. Protege contra a hiperplasia endometrial. Podem haver sintomas de tensão pré-menstrual e a menstruação ocorre após a interrupção do P; é mais indicado na perimenopausa. Podem-se usar os E 25 dias por mês e, nos últimos 12 a 14 dias, acrescenta-se P. Este esquema é mais usado pela escola americana. Os sintomas de privação estrogênica podem reaparecer na semana sem tratamento. No outro esquema, o E é contínuo e a P, durante 12 a 14 dias do mês, é mais usada pela escola inglesa;
- TEP-CC (Tratamento Estro-Pprogestogênico Combinado Contínuo): E e P contínuos. Indicado na pós-menopausa e quando a mulher não deseja mais menstruar. Também é usado nos casos de sintomas de tensão pré-menstrual, associados aos esquemas cíclicos, e em mulheres portadoras de miomas e endometriose. Alguns trabalhos indicam maior ganho de massa óssea com o uso desse esquema. Como o esque-

ma anterior, também protege contra a hiperplasia endometrial;

- TP (P isolado cíclico): P indicado na pré-menopausa (12 a 14 dias ao mês, a partir do 14° no 15° dia do ciclo) com a finalidade de corrigir os distúrbios menstruais;
- TEA (E e A contínuos): Utilizado nas mulheres histerectomizadas e ooforectomizadas, que tem queixa de diminuição da libido e cansaço continuo. As mulheres com perfil lipídeo inadequado não devem usar os A;
- TEP-CS + TA (E e A contínuos e P cíclico): Mesmas indicações do esquema anterior, porém nas mulheres com útero;
- TEP-CC + TA (E,P e A contínuos): Mesmas indicações do regime anterior e quando há desejo de não menstruar.

Tanto os esquemas estro-progestogênicos combinados cíclicos quanto os combinados contínuos trazem benefícios para os sintomas climatéricos, o trofismo urogenital e a massa óssea.

Benefícios da TH

- Há evidências de que a TH reduz as fraturas osteoporóticas pós-menopáusicas, incluindo fraturas vertebrais e não vertebrais em mulheres com osteoporose ou não;
- Alívio dos sintomas vasomotores;
- Pode reduzir o risco de câncer colorretal;
- Efeito positivo no humor e sono na transição menopausal;
- Prevenção de fraturas osteoporóticas;
- Prevenção e tratamento de atrofia vulvovaginal;
- Melhora na função sexual;
- Redução do risco de DM2;
- Melhora na qualidade de vida[63]

Vias de Administração da TH

Os benefícios da TH são obtidos quando ocorre uma boa absorção do hormônio, propiciando níveis circulantes adequados para a sua ação. A escolha da via de administração deve ser adequada e individualizada para cada paciente. As vias de administração conhecidas em TH são:

- Via oral: a mais conhecida e utilizada; na forma de comprimidos, drágeas ou cápsulas;
- Via parenteral: pode ser desdobrada nas vias transdérmica (em forma de adesivos), percutânea (em forma de gel hidro alcoólico), implante subcutâneo, injetável, nasal, sublingual, vaginal e intrauterina.

As vias mais utilizadas para a administração do E são a oral, a transdérmica e a percutânea. Na via oral, devido à primeira passagem hepática, há metabolização intestinal e hepática do hormônio, transformando o estradiol (E2), biologicamente mais ativo, em estrona (E_2), menos ativa; a relação torna-se menor que 1, o que é menos fisiológico. Há, ainda, aumento da síntese de proteínas hepáticas indesejáveis, como fatores de coagulação e substrato de renina e angiotensinogênio, com maior impacto no sistema de coagulação e na pressão arterial. Há, também, aumento dos triglicerídeos com diminuição de antitrombina III. Podem ocorrer efeitos colaterais gastrintestinais.

Na via transdérmica e percutânea não existem os efeitos desfavoráveis decorrentes da primeira passagem hepática, a biodisponibilidade

é maior, podendo-se utilizar menores doses e a relação E_2/E_1 é maior do que 1, semelhante à menacme. Reduz, ainda, a produção de triglicerídeos.

Sendo assim, as vias transdérmica e percutânea são mais indicadas em pacientes diabéticas, hipertensas, fumantes, com tromboembolismo pregresso, embolia pulmonar e cálculo biliar. Nas fumantes é melhor não usar a via oral, pois o fumo produz derivados que poderiam aumentar o metabolismo dos E, quando da primeira passagem hepática.

Nas pacientes com colelitíase, a via transdérmica/percutânea promove menor metabolização e eliminação de colesterol pelas vias biliares, diminuindo a ocorrência de cristais de colesterol e seus depósitos.

Por outro lado, a administração oral de E é mais eficaz que a transdérmica e a percutânea, por aumentar os níveis plasmáticos de HDL,-C e reduzir os de LDL-C devido à primeira passagem hepática. Os triglicérides, entretanto, aumentam com o uso de E orais; nos casos de hipertrigliceremia, deve-se escolher a via transdérmica.

Na síndrome climatérica, pode-se utilizar qualquer das vias; os resultados são os mesmos. Nas diáteses alérgicas, a melhor via é a oral, em seguida, a percutânea e, por último, a transdérmica. Nas pacientes com problemas gastrintestinais (náuseas, gastrite, úlcera peptídica, após cirurgia de úlcera etc) deve-se evitar a via oral. Em pacientes com nível educacional mais baixo, talvez a via oral seja mais aceita do que as outras.

CONCLUSÃO

Cabe ao ginecologista adotar sua conduta no climatério, examinando-a à luz dos resultados clínicos obtidos e corrigindo-a. Se a correção for com o auxílio da terapia hormonal, usar antes de tudo o bom senso, observando suas indicações e contraindicações. Para ministrar hormônios é preciso conhecer a equivalência da atividade dos diversos fármacos, sabendo os fins a que se destinam e as ações paralelas nos diversos segmentos orgânicos. É preciso administrar doses corretas, escolher a via de administração mais adequada, pesar riscos e benefícios, assim como aventar a hipótese de prestar assistência usando a tão discutível medicina alternativa com suas nuances. Qualquer que seja a escolha, não se esquecer de sempre ir à busca do respaldo científico idôneo, pois ao término de sua abordagem terapêutica restará a impressão final do seu relacionamento com a paciente e a certeza do método ideal aplicado com pleno conhecimento.

Referências

1. Stephenson J. FDA orders estrogen safety warnings: agency offers guidance for HRT use. Journal of American Medical Association 2003; 289:537-8.
2. Barret-Connor E, et al. Recency and duration of postmenopausal hormone therapy: effects on bone mineral density and fracture risk in the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) study. Menopause 2003; 10:412-419.
3. Women's Health Iniciative Study Group. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Journal of American Medical Association 2002; 288:321-333.
4. Lile BJ, Mares-Perlman JA, Klein BEK, Klein R, Greger JL. Supplement users differ nonusers in demographic, lifestyle, dietary and health characteristics. J Nutr 1998; 128:2355-2362.
5. Valença CN, Nascimento JMF, Germano RM. Mulher no climatério: reflexões sobre desejo sexual, beleza e feminilidade. Saúde soc., São Paulo, v. 19, n. 2, June 2010.
6. Soto-Suazo M, Zorn TM. Primordial germ cells migration: morphological and molecular aspects. Animal Reproduction 2005;3:147-60.
7. Astma F, Bartelink ML, Grobbee DE, Van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. Menopause. 2006; 13(2): 265-79.
8. Kaplan B, Yogev Y, Orvieto R, et al. Effect of the WHI Study on the Attitude of Israeli Gynecologist to Hormonal Therapy During Menopause. Clin Exp Obstct Gyncol. 2004; 31(4): 267-8.
9. Kessel B, Kromberg F. The Role of Complementary and Alternative Medicine in Manegement of Menopausal Symptoms. Endocrinol Mectab Clin North AM. Dcc. 2004; 33(4): 717-39.
10. Lima GR, Girão MJBC. IN: Ginecologia de Consultório. São Paulo: Editora de Projetos Médicos, 2003.
11. Baracat EC, Haidar M, Nunes MG, et al. IN: Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar. UNIFESP/ Escola Paulista de Medicina. Barueri, SP: Manole, 2005.
12. Johnston SL, Farrell SA, Bouchard C, et al. The detection and management of vaginal atrophy. J Obstct Gynaccol. Can. 2004; 26(5): 503-15.
13. Schernhammer ES, Hankinson SE, Rosner B, Kroenke CH, Willett, WC, Colditz GA, Kawachi I. Job Stress and Breast Cancer Risk: The Nurses' Health Study. American Journal of Epidemiology. 2004; 160(11): 1079-1086.
14. Banks EMBBS, Beral VMD, Reeves G, Balkwill A, Barnes I. For the Million Women Study Collaborators Fracture Incidence in Relation to the Pattern of Use of Hormone Therapy in Postmenopausal Women. JAMA. 2004; 291(18): 2212-2220.
15.Fonseca AM, Arie WM, Piranda ACB, et al. In: Terapêutica Não Hormonal. São Paulo: Roca, p331-370. 2004.
16.Kronemberg F, Fugh-berman A. Complementary and Alternative Medicine

for Menopausal Symptons: Review of randomized, controlled trials. ACP J Club. 2003 jul-Aug; 139(1): 21.
17. Murkies AL, Wilcox G, Davis SR. Phytoestrogens. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:297-303.
18- Baker VL, Leitman D, Jaffe RB. Selective estrogen receptor modulators in reproductive medicine and biology. Obstet Gynecol Surv 2000; 55(Suppl 2): S21-47.
19. Lissin LW, Cooke JP. Phytoestrogens and cardiovascular health. J Am Coll Cardiol 2000, 35:1403-10.
20. Dalais FS, Rice GE, Wahlqvist ML, et al. Effects of dietary phytoestrogens in postmenopausal women. Climacteric 1998; 1:124-9.
21. Han KK, Soares JM Jr, Haidar MA, de Lima GR, Baracat EC. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. Obstet Gynecol 2002; 99:389-94.
22. Mackey R, Eden J. Phytoestrogens and the menopause. Climacteric 1998; 1:302-8.
23. Oldenhave A, Jaszmann LJ, Haspels AA, Everaerd WT. Impact of climacteric on well being. Am J Obstet Gynecol. 1993;168:772-80.
24. Pedro AO, Pinto-Neto AM, Costa-Paiva LHS, Osis MJD, Hardy EE. Síndrome do climatério: inquérito populacional domiciliar em Campinas, SP. Rev Saúde Publica. 2003;37:735-42.
25. Li C, Samsioe G, Borgfeldt C, Lidfeldt J, Agardh CD, Nerbrand C. Menopause-related symptoms: what are the background factors? A prospective population-based cohort study of Swedish women (The Women's Health in Lund Area study). Am J Obstet Gynecol. 2003;189:1646-53.
26. Sherman S. Natural history of menopause studies and related efforts at the National Institute on Aging, NIH. In: Schneider HPG, Naftolin F, editors. Climacteric medicine - where do we go? London: Taylor & Francis; 2005. p.16-26.
27. Becker D, Lomranz J, Pines A, Shmotkin D, Nitza E, BennAmitay G, Mester R.Psychological distress around menopause. Psychosomatics 2001; 42:252-257.
28. Sagsoz N, Oguzturk O, Bayram M, Kamaci M. Anxiety and depression before and after the menopause. Arch Gynecol Obstet 2001; 264:199-202.
29. Soares CN, Cohen LS. The perimenopause, depressive disorders, and hormonal variability. Sao Paulo Med J 2001; 119:78-83.
30. Suau GM, Normandia R, Rodriguez R, Romaguera J, Segarra L. Depressive symptoms and risk factors among perimenopausal women. P R Health Sci J. 2005;24(3):207-10.
31. Gallicchio L, Schilling C, Miller SR, Zacur H, Flaws JA. Correlates of depressive symptoms among women undergoing the menopausal transition. J Psychosom Res. 2007;63(3):263-8.
32. Woods NF, Smith-Dijulio K, Percival DB, Tao EY, Taylor HJ, Mitchell ES. Symptoms during the menopausal transition and early postmenopause and their relation to endocrine levels over time: observations from the Seattle Midlife

Women's Health Study. J Womens Health (Larchmt). 2007;16(5):667-77.

33. Tangen T, Mykletun A. Depression and anxiety through the climacteric period: an epidemiological study (HUNT-II). J. Psychosom Obstet Gynaecol. 2008;29(2):125-31.

34. Carvalho FM, Carvalho JP. Anatomia do ovário no climatério. In: Pinotti JA, Halbe HW, Hegg R, editores. Menopausa. São Paulo: Roca; p.47-52. 1995.

35. Freitas V, Simões MJ et al. Aspectos morfológicos do ovário humano em função da idade. FEMINA. 1988;p.686-91.

36. Aldrighi JM, Aldrighi CMS, Aldrigh APS. Alterações sistêmicas no climatério. Rev Bras Méd.2002;15:21.

37. Savard K.. The biogenesis of steroids in the human ovary. In: Mack HC. The ovary. Proceedings of the Annual Symposium on the Physiology and Pathology of Human Reproduction. Springfield: Charles C Thomas Publ; 1968. p.10-26

38. Yeh J, Adashi EY. The ovarian life cycle. In: Yen SC, Jaffe RB, Barbieri RL. Reproductive Endocrinology. 4th ed., Philadelphia: WB Saunders Co; 1999. p.153-190.

39. Machado LV. O estroma ovariano e suas implicações clínicas. Femina 1976; 4: 680-85.

40. Machado LV. Visão unitária da fisiopatologia ovariana. In: _______-Endocrinologia Ginecológica. Rio de Janeiro: Medsi; p. 19-22. 2000.

41. Burger HG. The menopausal transition. In: Barlow DH. Bailliere`s Clinical Obstetrics and Gynecology – The Menopause Key Issues. London: Bailliere Tindall; 1996. p.347-59

42. Medeiros SF, Medeiros MMWY. Modificações dos níveis de gonadotrofinas durante a vida reprodutiva. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2007. 29(1): 48-55.

43. Hall JE, Lavoie HB, Marsh EE, Martin KA. Decrease in gonadotropin-releasing hormone (GnRH) pulse frequency with aging in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85(5):1794-800.

44. Burger HG, Dudley EC, Robertson DM, Dennerstein L. Hormonal changes in the menopause transition. Recent Prog Horm Res. 2002; 57(1):257-75.

45. Bush TL, Fried LP, Barrett-Connor E. Cholesterol, lipoproteins, and coronary heart disease in women. Clin Chem 1988;34:B60-B70.

46. Goldstein, S. Replicative senescence : the human fibroblast comes of age. Science. 1990;249: 1129-33.

47. Cunha AA, Silva Filho AR et al. Avaliação da eficácia e tolerância de nova terapêutica não-hormonal na menopausa: veralipride. Folha Médica. 1987; 94(1-2):45-46.

48. Gajdos C, Tartter PI, Babinszki A. Breast cancer diagnosed during hormone replacement therapy. Obstet Gynecol 2000; 95:513-8.

49. Salmon RJ, Ansquer Y, Asselain B, et al. Clinical and biological characteristics of breast cancers in post-menopausal women receiving hormone replacement therapy for menopause. Oncol Rep 1999; 6:699-703.

50. Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology: results of the Iowa Women's

Health Study. JAMA 1999; 281:2091-7.
51. Lima GR, Baracat EC. Síndrome do climatério. In: Ginecologia endócrina. In: Lima GR, Baracat EC, eds. 1ª ed. São Paulo: Editora Atheneu; p. 253-7. 1995
52. Nachtigall LE. Emerging delivery systems for estrogen replacement: aspects of transdermal and oral delivery. Am J Obstet Gynecol. 1995;173(3 Pt 2):993-7.
53. Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000. Fertil Steril 2001;75(5):898-915.
54. Baksu B, Davas I, Agar E, Akyol A, Uluocak A. Do different delivery systems of estrogen therapy influence serum lipids differently in surgically menopausal women? J Obstet Gynaecol Res. 2007;33(3):346-52.
55. Barbosa IC, Coutinho EM, Oladapo L, Noronha CF, Mota RL, Lopes AC, et al. An open-label study of subdermal implants of estradiol-only versus subdermal implants of estradiol plus nomegestrol acetate: effects on symptom control, lipid profile and tolerability. Gynecol Endocrinol. 2009;25(4):269-75.
56. Burger HG, et al. Serum inhibins A and B fall differentially as FSH rises in perimenopausal women. Clin Endocrinol (Oxf).1998; 48(6): 809-13.
57. Rose PG. Endometrial carcinoma. N Engl J Med 1996; 335:640-9
58. Souza JHK, Kalil IV, Alves FMT, Sá Filho CM, Junqueira MSR, Silva HMS. Câncer do endométrio. GO Atual 2001; 10:21-8.
59. Korhonen MO, Symons JP, Hyde BM, Rowan JP, Wilborn WH. Histologic classification and pathologic findings for endometrial biopsy specimens obtained from 2964 perimenopausal and postmenopausal women undergoing screening for continuous hormones as replacement therapy (CHART 2 Study). Am J Obstet Gynecol 1997; 176:377-80.
60. Leme Leg. A gerontologia e o problema do envelhecimento. Visão histórica. In: Papaléo Netto M. (ed) Gerontologia. São Paulo: Editora Atheneu, 1996, pp. 13-25.
61. OPAS. Las condiciones de salud en las Américas. Washington: OPS; 1994.
62. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Dados do Censo 2010. Disponível em: http://www.ibge.gov.br
63. Wender, MCO; Pompei, LM; Fernandes, CE. Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa – Associação Brasileira de Climatério
64. (SOBRAC) – São Paulo: Leitura Médica, 2014, 15-31.Prática Clínica na Menopausa: um guia médico. 4 ed. São Paulo; (6) 273-313;(9) 392-441.
65. Sá M F S, Petracco, A. Endocrinologia do
Climatério. Reprodução & Climatério 2001; 16: 6-10.
66. De Veld ER, Cohlen BJ. The management of infertility. N Engl J Med 1999; 340:224-246
67. FEBRASGO. Manual de Orientação: Climatério, 1995.
68. Consenso Brasileiro Multidisciplinar de Assistência à Saúde da Mulher Climatérica. São Paulo: SOBRAC; Rio de Janeiro: FEBRASGO; 2003
69. Kenemans P, Speroff L. Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the international consensus group. Maturitas 51(1).21-

28, 2005.
70. Davis SR. The therapeutic use of androgens in women. J Steroid Biochem Mol Biol. 1999;69(1-6):177-84.
71. Mameri Filho Justino, Haidar Mauro Abi, Soares Júnior José Maria, Baracat Edmund Chada. Efeitos da associação estro-androgênica em mulheres na pós-menopausa. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. [serial on the Internet]. 2005 Mar [cited 2011 Mar 14] ; 27(3): 118-124.
72. Sarrel P, Dobay B, Wiita B. Estrogen and estrogen-androgen replacement in postmenopausal women dissatisfied with estrogen-only therapy. J Reprod Med. 1998;43(10):847-56.
73. Yialamas MA, Hayes FJ. Androgens and the ageing male and female. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2003;17(2):223-36.
74. Fitzpatrick LA. Selective Estrogen Receptor Modulators and Phytoestrogens: New Therapies por the Menopausal Women. Mayo Clin Proc. 1999;74:601-607.
75. Murkies AL el al. Phytoestrogens. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:297-303.
76. Tham DM el al. Potential Healt Benefits of Dietary Phytoestrogens: A Review of the Clinical, Epidemiological and Mecanistic Evidence. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:2223-2235.
77. Sheiber MD & Rebar RW. Isoflavones and Postmenopausal Bone Healt: A Viable Alternative to Estrogen Therapy? Menopause 1999;6:233-241.
78. Ginsburg J& Prevelic G. Lack of significant Hormonal Effects and Controlled Trials Phytoestrogens. Lancet 2000;355:163-164.
79. Consensus opinion: The Role of the Isoflavonas in Menopausal Healt: Consensus Opinion of the North American Society. Menopause 2000;7:215-229.
80. American Cancer Society. Prevention & early detection. Facts and figures 2004.
81. Atlanta (GA). American Cancer Society 2004. Disponível: www.cancer.org.br.
82. Ouyang P, Michos ED, Karas RH. Hormone replacement and therapy and the cardiovascular system:lessons learned and unanswered question. J Am Coll Cardiol 2006;47(9):1741-53.
83. Rich-Edwards JW, Manson JE, Hennekens CH, Burning JE. The primary prevention of coronary heart disease in women, N Engl J Med. 1995;332:1758-66.
84. Durrington P. Dyslipidemia. Lancet. 2003;362:717-31.
85. Granberng S, Wikland M, KarlssonB, Norstrom A, Freiberga LG. endometrial thickness as measuredby endovaginal ultrasonography for identify in endometrial abnormality. Am J Obstet Gynecol, 1991;164:74.
86 - Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical Endocrinology and Infertility, 7ª ed. Baltimore: Williams and Wilkens;2005.
87- 87Jain A, Santoro Endocrine mechanisms and management for abnormal bleeding due to perimenopausal changes. Clin Obstet Gynecol. 2005;48:295-311.
88. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D, for the 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathologysponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of

women with abnormal cervical cancer screening tests. Am J Obstet Gynecol 2007;197:346-355.

89. Canadian Cancer Society. Canadian Cancer Statistics 2009. Disponível em: http://www.cancer.ca/canadawide/about%20cancer/cancer%20statistics/~/media/CCS/Canada%20wide/Files%20List/English%20files%20heading/pdf%20not%20in%20publications%20section/Stats%202009E%20Cdn%20Cancer.ashx.
Acessado em 9 de junho de 2010.

90. World Health Organization. Screening for breast cancer. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2009. Disponível em: http:/www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index.html. Acessado em 9 de maio de 2010.

91. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. Osteoporos Int 1994;4:368-381.

92. de Villiers TJ, Pines A, Panay N, et al. Updated 2013 Internacional Menopausal Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. Climateric. 2013; 16(3):316-37.

93. North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. Menopause. 2012; 19(3):257-71.

94. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral estrogen and combined oestrogen/proestrogen therapy versus placebo for hot flushes. Cochrane Database Syst Rev. 2015;3:CD002978.

95. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women’s Health Iniciative randomized trial. JAMA. 2003;209(13):1720-38.

96. Lindsay R, Gallangher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. JAMA.2002;287(20):2668-76.

97. Suckling JA, Kennedy R, Lethaby A, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2005;3CD001500.

98. Fernandes T, Costa Paiva LH, Pinto-Neto AM. Efficace of vaginally applied estrogen, testosterone, or polyacrylic acid on sexual function in postmenopausal women: randomized controlled trial. J Sex Med. 2014;11(5):1262-70.

99. Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes:scientific review. JAMA. 2004;291(13):1610-20.

100. Smith AL, Wein AJ. Estrogen replacement therapy for the treatment of postmenopausal genitourinary tract dysfucction. Discov Med. 2010;10(55):500-10.



CONTRACEPÇÃO EM SITUAÇÕES ESPECIAIS

Carla Maria Martins da Silva
Luciana F. Potiguara A. de Sousa

Métodos de barreira como os preservativos não são adequados nos casos em que a gravidez é um risco inaceitável. Tomada de decisões para a contracepção deve variar de acordo com circunstâncias individuais

08 Contracepção em situações especiais

Carla Maria Martins da Silva
Luciana F. Potiguara A. de Sousa

O uso voluntário de métodos contraceptivos pelas mulheres é de fundamental importância para a defesa de seus direitos reprodutivos. E todas devem ter acesso a informações baseadas em evidências e aconselhamento para garantir sua escolha.

A tomada de decisões para contracepção varia de acordo com as circunstâncias individuais, percepções e interpretações. E pressupõe orientações sobre os diferentes métodos, suas vantagens e desvantagens.

Opções anticoncepcionais são feitas em um momento particular da sociedade e do contexto cultural. Escolhas são complexas, multifatoriais e sujeitas a alterações.

Enquanto a usuária sadia de métodos contraceptivos deseja manter uma vida sexual ativa, sem preocupações com gravidez indesejada e não ser exposta a possíveis ricos e efeitos adversos, a usuária com enfermidade necessita que se considere o potencial efeito do método: na enfermidade e no desenvolvimento da gravidez, as interações medicamentosas e o efeito da gravidez na enfermidade.

Em 2015 o Departamento de Saúde e Pesquisa Reprodutiva da Organização Mundial da Saúde (OMS) atualizou a 5ª. edição dos *Critérios Médicos de Elegibilidade para Uso dos Métodos Contraceptivos* com base nos recentes dados clínicos e epidemiológicos, objetivando fornecer orientações a programas de planejamento familiar e atuando como referência na elaboração de diretrizes para prestação de serviços em anticoncepção. As principais recomendações são expostas a seguir.

Gravidez

Se utilizados acidentalmente durante a gravidez os contraceptivos hormonais combinados (CHCs), contraceptivos orais combinados (COCs), adesivo hormonal combinado (AC), anel vaginal hormonal combinado (AV) e contraceptivos combinados injetáveis (CICs); os anticoncepcionais orais de emergência (AEs); os anticoncepcionais de progestogênio (APs). Pílulas só de progestogênio (PPs) e os implantes de etonogestrel (implantes de ETG) não representam risco para o concepto, a saúde da mulher ou a evolução da gestação.

Ainda não estão esclarecidos os efeitos do acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) sobre o feto. Para o uso do DIU de cobre (DIU-Cu) ou do DIU de levonorgestrel (DIU-LNG) há importante necessidade de certificação da ausência de gravidez, pelo risco de infecção pélvica grave e aborto séptico espontâneo. Para mulheres que permaneçam sob risco de DST/HIV durante a gravidez recomenda-se o uso correto e consistente de preservativos.

Idade e paridade

Ciclos menstruais irregulares são comuns no período da pós-menar-

ca e da perimenopausa, podendo dificultar o uso de métodos baseados na percepção da fertilidade (MBPF) com risco elevado de gravidez.

Mulheres portadoras de condições em que a gravidez seja um risco inaceitável devem ser alertadas de que os métodos de barreira (preservativos, diafragma e capuz cervical) não são adequados pelos altos índices de falha em uso normal.

Na ausência de condições clínicas adversas, os CHCs (COCs, AC, AV e CICs), APs (PPs, implantes de ETG e AMPD) e AEs podem ser utilizados da menarca até a menopausa.

As evidências são inconsistentes sobre a questão do uso dos CHCs e o risco de fratura. Têm pouco ou nenhum efeito sobre a densidade mineral óssea em mulheres na pré-menopausa, mas podem preservar a massa óssea naquelas que estão na perimenopausa.

Quanto às adolescentes que usam COCs com 20µg de etinilestradiol, estas apresentam menor densidade mineral óssea (DMO) em relação às não usuárias ou usuárias com dosagens mais altas, condição esta que ainda não pode prever com precisão o risco atual ou futuro de fratura óssea.

Não se sabe se o uso de AMPD em adolescentes afeta o pico de massa óssea, se causa alteração da densidade mineral óssea durante os anos férteis ou aumenta o risco de futuras fraturas, não sendo encontrados esses efeitos nos outros APs.

Há alguma preocupação no uso dos DIUs da menarca aos 20 anos pelo risco de doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) apenas devido ao comportamento sexual dessa faixa etária. Seu uso não está associado à infertilidade em mulheres nulíparas, apesar de apresentar maior risco de expulsão.

Em relação à paridade, os CHCs (COCs, AC, AV e CICs), AEs e APs (PPs, implantes de ETG e AMPD) e DIUs podem ser utilizados sem restrição.

Lactação

A amamentação pode ser utilizada com segurança e eficácia para fins de espaçamento de nascimentos, a depender de critérios atendidos a fim de assegurar proteção adequada quanto a uma gravidez não planejada: o período de pelo menos seis meses após o parto, a amenorreia e a amamentação exclusiva ou quase exclusiva.

Não existem condições médicas nas quais haja restrição ao uso de amenorreia da lactação como anticoncepção e não há evidências documentadas sobre algum impacto negativo para a saúde da mãe. Entretanto, algumas condições ou obstáculos que afetam a amamentação também poderão afetar a duração da amenorreia, tornando-a uma escolha menos útil para fins de planejamento familiar.

Quando a gravidez for um risco inaceitável, as mulheres devem ser aconselhadas de que o método de amenorreia lactacional pode não ser adequado, por causa de seus altos índices de falha em uso normal.

Mulheres que são HIV positivas devem ser aconselhadas e informadas sobre os riscos e sobre os benefícios das diversas opções de alimentação infantil, com base em avaliações locais e orientadas para a escolha da opção mais adequada à sua situação. Elas devem também ter aces-

so ao atendimento de apoio e acompanhamento, incluindo apoio nutricional e planejamento familiar.

Mulheres que amamentam por menos de 6 semanas após o parto não devem usar CHCs (COCs, AC, AV e CICs) e DIU-LNG pela preocupação de exposição do recém-nascido aos hormônios esteroides. Estudos clínicos demonstram resultados conflitantes sobre seus efeitos na continuação da amamentação e apesar de algum efeito no volume do leite, não foi relatado nenhum efeito consistente no peso ou crescimento do bebê, ou presença de doença infantil.

Geralmente não se deve utilizar injetáveis só de progestogênio (AMPD), devido à preocupação teórica sobre o potencial de exposição do neonato durante as primeiras 6 semanas após o parto. No entanto, em muitos ambientes de morbidade e mortalidade relacionadas à gravidez com riscos elevados e acesso aos serviços limitado, estes contraceptivos podem ser um dos poucos métodos amplamente disponíveis e acessíveis para mulheres amamentando imediatamente após o parto.

Os APs (PPs, implantes de ETG e AMPD) não exercem efeito sobre a amamentação e estão liberados 6 semanas após o parto sem restrição.

Mulheres que amamentam, com menos de 48 horas pós-parto, geralmente podem usar DIU-LNG, não devendo ser inseridos das 48 horas até 4 semanas pós-parto pelo risco de expulsão. Não há restrição de uso com 4 semanas ou mais após o parto. Exceção se faz na vigência de infecção puerperal.

Os métodos baseados na percepção da fertilidade poderão ser menos eficazes durante a amamentação. Quando a mulher já passou por pelo menos três ciclos menstruais regulares após o parto ela poderá utilizar o método de calendário e após pelo menos quatro ciclos menstruais após o parto e se seu ciclo mais recente for de 26-32 dias, ela poderá usar o método da tabelinha. Antes desse período, deve-se oferecer um método de barreira caso a mulher planeje utilizar um MBPF posteriormente.

Pós-parto

É improvável que mulheres que não amamentem apresentem função ovariana suficiente antes de quatro semanas após o parto.

O risco de tromboembolismo venoso (TEV) é elevado durante a gravidez e no período puerperal, sendo mais pronunciado nas primeiras 3 semanas e diminuindo para níveis basais próximos aos 42 dias pós-parto.

Mulheres com menos de 21 dias pós-parto, mesmo que não tenham outros fatores de risco para TEV, geralmente não devem usar CHCs (COCs, AC, AV e CICs) mas esses métodos estão formalmente contraindicados nesse período se a puérpera apresentar outros fatores de risco como imobilidade, transfusão no momento do parto, IMC> 30 kg/m^2, hemorragia pós-parto, pós-cesárea, pré-eclâmpsia ou tabagismo.

As mulheres com 21-42 dias pós-parto e que não têm outros fatores de risco para TEV geralmente podem usar CHCs (COCs, AC, AV e CICs) e as com outros fatores de risco para TEV geralmente não devem usá-los.

As mulheres pós-parto com menos de 42 dias e que apresentam outros fatores de risco para TEV podem apresentar um risco aumentado adicional se utilizarem CHCs (COCs, AC, AV e CICs).

As mulheres acima de 42 dias pós-parto podem usar métodos CHCs (COCs, AC, AV e CICs) sem restrições.

A inserção do DIU-Cu imediatamente após a retirada da placenta está associada a taxas mais baixas de expulsão do que a inserção pós-parto postergada. Na cesariana, a taxa de expulsão é mais baixa do que nas inserções vaginais e complicações como perfuração e infecção não são aumentadas a qualquer momento do período pós-parto.

A inserção de um DIU em vigência de septicemia puerperal piora substancialmente a condição.

O diafragma e o capuz são inadequados até que a involução uterina esteja completa.

Pós-aborto

Os CHCs (COCs, AC, AV e CICs) e APs (PPs, implantes de ETG e AMPD) podem ser iniciados imediatamente após abortos espontâneos ou induzidos, sem efeitos colaterais ou efeitos adversos no sangramento vaginal e sem alterações clinicamente significativas nos parâmetros de coagulação.

O uso do AV não aumenta o índice de infecções pós-aborto.

Os DIUs podem ser inseridos imediatamente após aborto espontâneo ou induzido de primeiro trimestre. A taxa de expulsão é maior quando inserido após aborto de segundo trimestre em comparação a abortos de primeiro trimestre, não havendo diferença na segurança ou taxa de expulsão de inserções pós-aborto de DIU-LNG em comparação ao DIU-Cu.

A inserção de um DIU imediatamente após aborto séptico é contraindicada e piora substancialmente a condição.

O diafragma e o capuz são inadequados até seis semanas após um aborto de segundo trimestre.

Gravidez ectópica prévia

Os CHCs (COCs, AC, AV e CICs) oferecem proteção contra gravidez ectópica.

PPs têm uma taxa absoluta mais alta de gravidez ectópica quando comparados a outros APs, porém menor do que quando nenhum método é utilizado.

A pílula que contém 75 µg de desogestrel inibe a ovulação na maioria dos ciclos, o que sugere um baixo risco de gravidez ectópica.

O risco absoluto de gravidez ectópica é extremamente baixo devido à alta eficácia dos DIUs. Contudo, se ocorrer gravidez na vigência de uso, a probabilidade relativa de gravidez ectópica é mais elevada.

Tabagismo

Não há restrição de uso de APs (PPs, implantes de ETG e AMPD) e DIUs.

Mulheres tabagistas com menos de 35 anos, usuárias de CHCs (COCs, AC, AV e CICs) apresentam maior risco de doenças cardiovasculares, principalmente infarto do miocárdio em comparação às que não fumam

piorando na medida em que mais cigarros são consumidos ao dia.

Mulheres com idade igual ou superior a 35 anos que fumam 15 ou mais cigarros ao dia têm o uso de COCs, AC, AV, CICs contraindicados. Se fumarem menos de 15 cigarros ao dia estes métodos não são recomendados, a menos que outros métodos mais adequados não estejam disponíveis.

Obesidade

As mulheres obesas com índice de massa corpórea (IMC) ≥ 30 kg/m^2 que usam CHCs (COCs, AC, AV e CICs) são mais propensas a desenvolver tromboembolismo venoso, mas não apresentam maior risco de infarto agudo do miocárdio ou AVC do que as obesas não usuárias.

São mais propensas a engordar após três ciclos de uso de CHCs (COCs, AC, AV e CICs) do que mulheres de peso normal.

Adolescentes obesas que utilizaram AMPD apresentam maior tendência a ganhar peso do que as obesas não usuárias, obesas usuárias de CHCs (COCs, AC, AV e CICs) e usuárias de AMPD não obesas.

A eficácia do anel vaginal hormonal combinado diminui em mulheres que pesam mais de 90 quilos. Contudo, não foi definida associação entre risco de gravidez e IMC. Obesidade severa pode dificultar a colocação do diafragma e do capuz cervical.

Hipertensão arterial

Mediante a existência de múltiplos fatores de risco para doença cardiovascular (idade avançada, tabagismo, diabetes e hipertensão) o uso de CHCs (COCs AC, AV ou CICs) pode elevar o risco a níveis inaceitáveis, até com contraindicação do uso.

A avaliação pressórica faz parte de um adequado atendimento de saúde preventiva, sendo desejável verificar a pressão arterial antes de iniciar o uso de qualquer método contraceptivo. Entretanto, se a avaliação da pressão arterial não está disponível e o risco de morbidade e mortalidade na gravidez é elevado não se deve negar às mulheres o uso desses métodos devido à impossibilidade de avaliar sua pressão arterial.

Apenas mulheres com histórico de hipertensão, onde a pressão arterial não pode ser avaliada (incluindo hipertensão gestacional) devem postergar o uso de CHCs (COCs AC, AV e CICs) até que os níveis pressóricos sejam avaliados. Como opção deverão fazer uso de APs ou DIUs.

As usuárias de CHCs (COCs AC, AV e CICs) que têm sua hipertensão controlada e monitorada estão sob menor risco de infarto agudo do miocárdio e AVC do que as hipertensas sem tratamento também usuárias, apesar de a interrupção do uso poder melhorar o controle pressórico.

Não há restrição para DIU-Cu, mas existem preocupações teóricas quanto ao efeito do DIU-LNG nos níveis séricos dos lipídios.

Se a pressão sistólica for de 140-159 mmHg ou a diastólica de 90-99 mmHg o uso de CHCs (COCs AC, AV e CICs) não é recomendado a menos que outros métodos mais adequados não estejam disponíveis ou não sejam aceitáveis.

Em níveis pressóricos eleva-

dos (pressão sistólica ≥160 mmHg ou diastólica ≥100mmHg) e/ou presença de doença vascular está contraindicado o uso de CHCs (COCs AC, AV e CICs).

Mulheres que apresentaram histórico de hipertensão arterial durante a gravidez (onde a pressão arterial atual é mensurável e normal) possuem risco mais elevado de infarto do miocárdio e tromboembolismo venoso apesar dos riscos absolutos dessas patologias nessa população permaneceram baixos.

Mulheres hipertensas que usam APs (PPs, implantes de ETG e AMPD) apresentam pequeno aumento do risco de problemas cardiovasculares quando comparadas a mulheres que não utilizaram tais métodos.

Trombose venosa profunda (TVP)/ embolia pulmonar (EP)

Em mulheres com histórico de TVP/EP, TVP/EP aguda e TVP/EP em terapia anticoagulante está contraindicado o uso de CHCs (COCs AC, AV e CICs).

A inserção de DIU-LNG não representa risco de sangramento importante em mulheres em terapia anticoagulante crônica podendo ser um tratamento útil para menorragia.

Algumas condições que aumentam o risco de TVP/EP são hereditárias, não havendo restrições ao uso de DIUs e APs, mesmo em uso de terapia anticoagulante, o risco é substancialmente menor do que com COCs.

Entre mulheres portadoras de mutações trombogênicas (p.ex., Fator V de Leiden, mutação de protrombina, deficiência de proteína S, proteína C e antitrombina) as usuárias de CHCs (COCs AC, AV e CICs) apresentam risco de duas a vinte vezes maior de trombose do que as não usuárias, sendo contraindicado seu uso.

Exames de rotina para iniciar o uso de métodos contraceptivos não são adequados por causa da raridade das condições e do alto custo dos exames.

Evidências indicam que injeções intramusculares de AMPD em mulheres em terapia anticoagulante crônica não impõem risco significativo de hematoma no local da injeção ou sangramento vaginal irregular.

Mulheres em terapia anticoagulante que tenham histórico de cistos ovarianos hemorrágicos podem ser beneficiadas pelo uso de AMPD. Cirurgias de grande porte com imobilização prolongada contraindicam o uso de CHCs (COCs AC, AV e CICs).

Em presença de trombose venosa superficial podem ser usados métodos hormonais combinados, desde que monitorados para efeitos adversos, não havendo restrição para outros métodos contraceptivos.

A presença de veias varicosas não restringe o uso de qualquer método, pois não aumentam o risco de tromboembolismo venoso (TEV) ou de trombose venosa superficial (TVS).

Doença cardíaca isquêmica pregressa e atual

O risco de doença cardiovascular aumenta com a idade e com a utilização de contraceptivos hormonais combinados.

Em pacientes com histórico de complicações cardiovasculares graves e angina pectoris está contraindicado o uso de CHCs (COCs AC, AV e CICs).

Se os eventos cardíacos ocorreram em uso de APs ou DIU-LNG, estes só devem ter o uso continuado se outros métodos mais adequados não estejam disponíveis ou não sejam aceitáveis

A duração do uso de AEs nessas pacientes é menor do que no uso regular de COCs ou PPs. Portanto, a expectativa é de que seu impacto clínico seja menor.

Histórico de acidente vascular cerebral (AVC)

É contraindicado o uso de CHCs (COCs AC, AV e CICs).

Mulheres em uso de APs (PP, implantes de ETG e AMPD) devem suspender o uso, não sendo recomendado a menos que outros métodos mais adequados não estejam disponíveis ou não sejam aceitáveis.

Não há restrição para DIU-Cu.

Dislipidemias conhecidas

No uso de métodos contraceptivos hormonais devem-se levar em conta o tipo de dislipidemia, sua gravidade e a presença de outros fatores de risco cardiovascular.

Exames de rotina não são adequados por causa da raridade das condições e do alto custo dos exames. Aumento dos níveis de colesterol total, da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e de triglicerídeos, assim como a diminuição dos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL), são conhecidos fatores de risco para doença cardiovascular. Usando previsão de risco cardiovascular por modelos disponíveis, mesmo entre mulheres na perimenopausa saudáveis com níveis de colesterol total elevado e HDL normais, os riscos de 10 anos para as doenças cardiovasculares continuam baixos.

As mulheres com dislipidemias conhecidas, sem outros fatores de risco cardiovascular conhecidos, geralmente podem usar CHCs (COCs AC, AV e CICs), mas mulheres com distúrbios lipídicos genéticos graves conhecidos têm maior risco de vida por doença cardiovascular e podem justificar uma análise clínica mais aprofundada.

O uso de contraceptivo oral combinado (COCs) aumenta o risco de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral entre as mulheres em idade reprodutiva com dislipidemias conhecidas e o risco de eventos trombóticos arteriais é a principal preocupação.

Independentemente da utilização de COCs, não parece ser uma clara associação entre dislipidemia e risco de TEV entre mulheres em idade reprodutiva.

O risco de pancreatite aguda está bem estabelecido em mulheres com níveis elevados de triglicérides ≥ 1000 mg/dL, estimado em cerca de 5%.

Existem preocupações quanto aos efeitos hipoestrogênicos e de redução dos níveis de HDL, especialmente entre usuárias de AMPD. Os efeitos podem perdurar por algum tempo após sua interrupção, o que não ocorre em relação a PPs ou implantes de ETG.

Existem preocupações teóricas quanto ao efeito do DIU-LNG nos lipídios.

Doença cardíaca valvular

Se há doença complicada (hi-

pertensão pulmonar, risco de fibrilação atrial, antecedente de endocardite bacteriana subaguda), o uso de CHCs (COCs AC, AV e CICs) está contraindicado.

Entre mulheres com doença cardíaca valvular não complicada o uso de COCs pode aumentar o risco de trombose arterial.

Para a inserção de DIUs, é aconselhável realizar antibioticoterapia profilática para prevenir endocardites.

Em pacientes com doença cardíaca valvular, o risco de infecção do trato urinário com o uso do diafragma pode aumentar a incidência de endocardite bacteriana subaguda.

Não há restrição para uso dos APs.

Lúpus eritematoso sistêmico (LES)

Muitas mulheres portadoras de LES podem ser consideradas boas candidatas para a maioria dos métodos anticoncepcionais, inclusive os hormonais.

Algumas situações podem restringir o uso como a presença de anticorpos antifosfolípides, pois existe aumento do risco de trombose arterial e venosa, sendo contraindicado o uso de CHCs (COCs AC, AV e CICs). Os APs e o DIU-LNG não são recomendados, a menos que outros métodos mais adequados não estejam disponíveis ou não sejam aceitáveis. O DIU-Cu pode ser utilizado sem restrições. Mulheres com trombocitopenia muito intensa que se encontram sob risco de sangramento espontâneo precisam se submeter a tratamento antes da inserção do DIU-Cu.

O DIU-LNG e os APs podem ser um tratamento útil na presença de menorragia. Contudo, devido ao sangramento maior e irregular que pode ser observado no início do uso de AMPD e de sua permanência por 11 a 13 semanas após sua administração, o início deste método nessas mulheres deve ser recomendado com cautela.

Terapia imunossupressiva na ausência das condições anteriores não contraindica qualquer método contraceptivo hormonal.

Cefaleias

É recomendado avaliar o uso de métodos anticoncepcionais hormonais em qualquer nova cefaleia ou alterações do padrão da cefaleia.

Mulheres com enxaqueca com aura que utilizaram CHCs (COCs AC, AV e CICs) apresentam um risco de duas a quatro vezes maior de AVC quando comparadas com mulheres não usuárias. Enxaqueca com aura em qualquer idade contraindica o uso de CHCs (COCs, AC, AV e CICs), bem como a presença de enxaqueca sem aura se a idade da mulher for igual ou superior a 35 anos ou se manifesta após o uso destes métodos.

Na presença de enxaqueca sem aura em mulheres com idade inferior a 35 anos, que se manifesta em uso de CHCs (COCs AC, AV e CICs) ou em mulheres com enxaqueca sem aura com idade igual ou superior a 35 anos o uso desses métodos não é recomendado, a menos que outros métodos mais adequados não estejam disponíveis ou não sejam aceitáveis

Existem preocupações quanto ao possível aumento de cefaleias com o uso de AMPD e os efeitos podem perdurar por algum tempo após sua in-

terrupção.

Em mulheres com enxaqueca, a duração do uso de AEs é inferior à do uso regular de COCs ou PPs. Portanto, com um impacto clínico menor.

Epilepsia

A presença de epilepsia não restringe o uso de qualquer método contraceptivo, mas alguns anticonvulsivantes reduzem a eficácia dos COCs. Ainda não está claro até que ponto a eficácia dos AC, AV ou CICs ou APs pode ser afetada.

Embora a interação de determinados anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina, barbitúricos, primidona, topiramato, oxcarbazepina) com COCs, AC ou AV não seja prejudicial às mulheres, ela provavelmente reduz a eficácia desses métodos. Deve-se recomendar o uso de outros anticoncepcionais em mulheres que são usuárias antigas de qualquer um desses medicamentos, mas quando a opção por um COC é feita, devem-se utilizar fórmulas que contenham no mínimo 30 µg de etinilestradiol.

Os tratamentos com anticonvulsivantes que combinam lamotrigina e medicamentos antiepiléticos que não induzem enzimas hepáticas (como valproato sódico) não interagem com COCs, mas os níveis de lamotrigina diminuem significativamente com um maior numero de convulsões.

Embora a interação de determinados anticonvulsivantes com APs (PPs ou implantes de ETG) não seja prejudicial às mulheres, ela provavelmente reduz a eficácia desses métodos. Deve-se recomendar o uso de outro tipo de anticoncepcionais em mulheres que são usuárias antigas de qualquer um desses medicamentos. O AMPD não tem eficácia reduzida pelo uso de anticonvulsivantes.

Transtornos depressivos

A presença de transtornos depressivos não restringe o uso de qualquer método contraceptivo e o uso de COCs não aumenta os sintomas depressivos em mulheres portadoras da condição.

Sangramento transvaginal

Padrões irregulares de sangramento menstrual são comuns entre mulheres saudáveis, mas sangramentos anormalmente intensos devem levantar a suspeita de condição subjacente grave, embora não exista condição que cause sangramento vaginal que possa piorar em curto prazo pelo uso de CHCs (COCs AC, AV e CICs).

O uso do DIU-LNG em mulheres com sangramento prolongado ou intenso não aumenta efeitos adversos, sendo benéfico no tratamento da menorragia.

O uso de implantes pode desencadear padrões irregulares de sangramento, principalmente durante os primeiros 3 a 6 meses, porém estes padrões podem perdurar por mais tempo. Usuárias de ETG são mais propensas a desenvolver amenorreia do que as usuárias de LNG.

Não há necessidade de remover os DIUs antes da avaliação do sangramento transvaginal, mas não devem ser inseridos até o final da investigação

APs podem causar padrões ir-

regulares de sangramento, o que pode mascarar sintomas de patologias subjacentes. Os efeitos de AMPD podem perdurar por algum tempo após sua interrupção.

Endometriose

As mulheres com endometriose não relataram piora da condição ou quaisquer eventos adversos relacionados ao uso de CHCs (COCs AC, AV e CICs) havendo até redução da dor.

O uso de DIU-LNG entre mulheres com endometriose reduz a dismenorreia, dor pélvica e a dispaurenia.

Doença trofoblástica gestacional

O uso de CHCs (COCs AC, AV e CICs) e AMPD após o esvaziamento molar não aumenta o risco de doença trofoblástica pós-molar, não havendo diferenças significativas que impactem o tratamento quimioterápico. Mulheres que utilizam DIUs após esvaziamento molar não estão sob maior risco de desenvolver doença trofoblástica pós-molar quando comparadas a mulheres em uso de outros métodos anticoncepcionais, mas níveis persistentemente elevados de ß-hCG ou doença maligna contraindicam o uso, devendo ser evitados mesmo que níveis decrescentes ou indetectáveis de ß-hCG, a menos que outros métodos mais adequados não estejam disponíveis ou não sejam aceitáveis

Neoplasia intraepitelial cervical e câncer cervical

Entre mulheres com infecção persistente por HPV, o uso prolongado (≥ 5 anos) de COCs e AMPD pode aumentar o risco de carcinoma in situ e de carcinoma invasivo.

O uso do AV por mulheres com lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau não ocasiona piora da condição.

Existe aumento do risco de infecção e sangramento no momento da inserção do DIU, mas se a mulher já o estiver usando este terá de ser removido no momento do tratamento.

O capuz cervical não deve ser utilizado.

Não há restrição quanto ao uso do diafragma.

O uso repetido e em alta dosagem de nonoxinol-9 pode causar irritações ou abrasões vaginais piorando o quadro.

Doença mamária

Doença mamária benigna e histórico familiar de câncer mamário não restringe uso de qualquer método contraceptivo.

Evidências atuais não sugerem que o uso de COCs modifique risco quando usado por mulheres com histórico familiar ou que tenham susceptibilidade aos genes do câncer de mama.

O câncer de mama é um tumor sensível a hormônios cujo prognóstico pode piorar com o uso de CHCs, APs e DIU-LNG, estando estes métodos contraindicados.

Em mulheres com antecedentes de câncer de mama e sem evidência de doença ativa por cinco anos os métodos hormonais também não são recomendados, a menos que outros métodos mais adequados não estejam

disponíveis ou não sejam aceitáveis

Câncer endometrial e ovariano

O uso de COCs reduz o risco de desenvolvimento de câncer endometrial.

Em relação ao câncer ovariano e enquanto aguardam tratamento, as mulheres podem usar CHCs (COCs, AC, AV e CICs,) ou APs (PPs, implantes de ETG e AMPD).

No câncer endometrial há preocupações quanto ao aumento do risco de infecção, perfuração e sangramento no momento da inserção dos DIUs que terá de ser removido no momento do tratamento

Mioma uterino

Os COCs não parecem causar crescimento de miomas uterinos e a previsão é de que os CICs, AC e AV também não os causem.

Miomas uterinos preexistentes que distorçam a cavidade uterina podem ser incompatíveis com a devida inserção e colocação dos DIUs.

Em algumas mulheres, o uso de DIU-LNG leva à diminuição nos sintomas e tamanho do volume uterino.

Doença inflamatória pélvica (DIP)

Contraceptivos orais combinados podem reduzir o risco de DIP em mulheres com algumas infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) pelo espessamento do muco cervical, porém não protegem contra HIV ou contra ISTs do trato genital inferior.

Em mulheres com baixo risco de adquirir ISTs, a inserção do DIU oferece pouco risco de DIP.

Para pacientes com DIP prévia, supondo não haver fatores atuais de risco para DSTs e que tiveram gravidez subsequente não há contraindicação para inserção DIU-Cu ou DIU--LNG.

Algum cuidado deve ser dispensado se a paciente ainda não engravidou após o episódio de DIP. Deve-se realizar um exame pélvico cuidadoso para descartar infecções recorrentes ou persistentes e para determinar a mobilidade uterina.

Na vigência de DIP os DIUs não devem ser inseridos, mas nas usuárias de DIU deve-se tratar a DIP usando os antibióticos apropriados e normalmente não há necessidade de removê-lo se a mulher desejar continuar o uso. A continuação depende da escolha esclarecida por parte da mulher e dos seus fatores de risco atuais quanto a IST e DIP.

ISTs/AIDS

Uso voluntário de contraceptivos por mulheres vivendo com HIV que desejam evitar a gravidez é fundamental para a defesa dos seus direitos reprodutivos e continua a ser uma estratégia importante para reduzir a transmissão vertical do HIV.

É extremamente importante que as mulheres e casais sejam informados e tenham acesso a preservativos masculinos e femininos e outras medidas para prevenir e reduzir o risco de infecção pelo HIV e ISTs, independentemente da forma de contracepção que eles escolherem.

Contraceptivos hormonais combinados (COCs, AC, AV e CICs) não oferecem proteção contra IST/HIV. Se

houver risco (inclusive durante a gravidez ou pós-parto) o uso correto e consistente de preservativos é recomendado.

Não há associação entre o uso de CHCs, APs e DIU-LNG e a progressão do HIV, medido pela contagem de CD4 < 200 células/mm3, do início da terapia antirretroviral (TARV) ou da mortalidade.

Mulheres com risco muito elevado de ISTs não devem colocar um DIU até a realização do teste e do tratamento adequados, pois a inserção eleva o risco de doença inflamatório pélvica (DIP). Se o risco for leve, geralmente podem iniciar o uso de do DIU-CU ou DIU-LNG. Se o risco for maior, geralmente podem continuar o uso.

Mulheres com alto risco de contrair HIV podem utilizar todos os contraceptivos hormonais sem restrição, implantes, e geralmente podem usar o DIU-LNG.

Entre mulheres com infecção por clamídia ou gonorreia, o possível risco maior de DIP com a inserção de DIU deve ser evitado. A preocupação é menor com outras ISTs como vaginite (inclusive tricomoníase e vaginose bacteriana), excluindo-se HIV e hepatite.

De maneira geral, as evidências sugerem ausência de associação entre uso de AHCOs e APs e infecção pelo HIV, não havendo aumento de risco de progressão da doença com o uso de anticonceptivos hormonais, como avaliado através da contagem de células CD4, carga viral, ou tempo de sobrevivência. Parece não haver associação entre o uso de anticoncepcionais hormonais e aumento de risco de transmissão do HIV para parceiros não infectados.

Entre mulheres com alto risco para HIV, o DIU Cu não aumenta o risco de adquirir o vírus. Usuárias de DIU com AIDS devem ser criteriosamente monitoradas quanto à infecção pélvica.

Entre usuárias de DIU parece não haver aumento do risco de complicações gerais ou associadas à infecção em mulheres infectadas pelo HIV. O uso de DIU não afeta adversamente a progressão da doença e não está associado ao aumento do risco de transmissão aos parceiros sexuais.

O uso repetido e em doses elevadas do espermaticida nonoxynol-9 foi associado ao aumento do risco de lesões genitais, as quais podem elevar o risco de infecção por HIV. O uso de espermaticidas e/ou diafragmas (com espermaticida) pode romper a mucosa cervical, o que pode levar ao aumento da replicação viral e da transmissão do HIV para parceiros sexuais não infectados.

Risco elevado de HIV contraindica o uso de diafragma devido a preocupações quanto ao espermaticida, e não quanto ao diafragma, havendo ainda um possível aumento de infecções do trato urinário.

Recomenda-se evitar amamentação por parte de mães infectadas com o HIV.

Dados limitados sugerem possíveis interações medicamentosas entre os diversos medicamentos antirretrovirais (especialmente alguns inibidores não nucleosídeos de transcriptase reversa e inibidores de protease potencializada por ritonavir) e anticoncepcionais hormonais.

Os medicamentos antirretrovirais têm o potencial de diminuir ou aumentar a biodisponibilidade de hormônios esteroides dos anticoncepcionais hormonais.

Estas interações podem alterar a segurança e a eficácia tanto do anticoncepcional hormonal quanto do medicamento antirretroviral. Dessa forma, se uma mulher em tratamento antirretroviral decide começar ou continuar a usar anticoncepcionais hormonais, o uso consistente de preservativos e recomendado. Isso serve não apenas para evitar a transmissão do HIV quanto para compensar qualquer possível redução de eficácia do anticoncepcional hormonal. Quando a opção for feita por um COC deve-se utilizar fórmulas que contenham pelo menos 30 μg de etinilestradiol.

Não ha interação medicamentosa conhecida entre a terapia antirretroviral (TARV) e o uso de DIU ou de métodos de barreira.

As mulheres com HIV clínico que vivem com a doença assintomática ou leve (OMS fase 1 ou 2) bem como na doença grave ou avançada (OMS estádio 3 ou 4) podem usar sem restrição os CHCs (COCs, AC, AV e CICs), APs (PPs, implantes de ETG e AMPD) e geralmente podem usar o DIU-LNG.

Em relação às recomendações para mulheres que vivem com o HIV em uso de terapia antirretroviral (TARV), as que tomam qualquer nucleosídeos/inibidor da transcriptase inversa, os novos inibidores não nucleosídeos/nucleotídeos da transcriptase reversa, etravirina e rilpivirina, o inibidor da integrasse, raltegravir podem usar todos os CHCs (COCs, AC, AV e CICs) e APs (PPs, implantes de ETG e AMPD) sem restrições.

Mulheres que usam TARV contendo efavirenz ou nevirapina, inibidores de protease (por exemplo, ritonavir e antirretrovirais potenciados com ritonavir) podem geralmente usar CHCs (COCs, AC, AV e CICs) e APs (PPs, implantes de ETG). Não há restrição de uso para DMPA.

Mulheres em TARV geralmente podem usar DIU-LNG, desde que a doença seja assintomática ou leve (OMS estádio 1 ou 2). As mulheres que vivem com HIV, doença clínica grave ou avançado (estádio 3 ou 4 da OMS) geralmente não devem iniciar o uso do DIU-LNG até que sua doença tenha melhorado a doença clínica HIV assintomática ou leve.

No entanto, as mulheres que já têm um DIU-LNG e que desenvolvem a doença clínica HIV grave ou avançado não precisam ter o seu DIU removido.

Usuária de DIU-LNG com doença clínica grave ou avançada deve ser cuidadosamente monitorada para a infecção pélvica.

Doenças infecto parasitárias

Entre mulheres com esquistossomose não complicada e até com fibrose hepática e com malária não há restrição de uso de qualquer método.

É provável que a rifampicina no tratamento da tuberculose reduza a eficácia do COCs e APs (PPs, implantes de ETG e AMPD).

A inserção de um DIU pode piorar substancialmente a tuberculose pélvica, estando contraindicado seu uso.

Diabetes

O desenvolvimento de diabetes não insulinodependente em mulheres com histórico de diabetes ges-

tacional não é aumentado pelo uso de COCs.

Entre mulheres com diabetes, insulinodependentes ou não, o uso de COCs exerce pouco efeito nas necessidades diárias de insulina e nenhum efeito no controle da diabetes em longo prazo (p. ex., níveis de HbA1c) ou progressão para retinopatia.

Nefropatia, retinopatia, neuropatia e outras doenças vasculares ou diabetes com duração superior a 20 anos contraindicam o uso dos CHCs (COCs, AC, AV e AHCIs) e do AMPD. Só devem utilizado a menos que outros métodos mais adequados não estejam disponíveis.

Entre mulheres portadoras de diabetes insulinodependente ou não, evidências sobre o uso de métodos somente com progestogênio (PPs, AMPD, implante de LNG) e DIU-LNG sugerem que estes métodos tem pouco efeito sobre o controle do diabetes em curto ou longo prazo, marcadores hemostáticos ou perfil lipídico.

Distúrbios da tireoide

Nos casos de bócio simples, hipertireoidismo ou hipotireoidismo qualquer método contraceptivo hormonal pode ser utilizado.

Doença da vesícula biliar

Os COCs, AC e AV podem causar um ligeiro aumento do risco de doença da vesícula biliar e piorar a doença da vesícula biliar ativa, não devendo ser utilizados na doença sintomática tratada clinicamente e ativa, a menos que outros métodos mais adequados não estejam disponíveis.

Os COCs demonstraram efeito mínimo sobre a função hepática de mulheres saudáveis, e não têm efeito de primeira passagem hepática. Os APs podem ser utilizados.

Histórico de colestase

O histórico de colestase relacionada à gravidez pode predizer um aumento do risco de desenvolver colestase relacionada à COCs. Ainda não está claro se há algum risco com o uso de um DIU-LNG.

Se relacionada ao uso pregresso de COCs, estes, AC ou AV não devem se prescritos a menos que outros métodos mais adequados não estejam disponíveis.

Hepatite viral

Em mulheres com hepatite crônica, o uso de COCs não eleva a intensidade da fibrose cirrótica, não aumenta o risco de carcinoma hepatocelular nem parece desencadear insuficiência hepática ou disfunção intensa.

Não há contraindicação no uso de qualquer método hormonal nas portadoras de hepatite viral e nas pacientes com quadro crônico.

No caso de hepatite viral aguda ou exacerbada, se a paciente está em uso de COCs, AC ou AV, estes métodos não devem ser iniciados. Mas se a paciente já é usuária dos mesmos podem ser continuados.

Cirrose

Pacientes com cirrose leve e compensada não têm contraindicação

para qualquer método hormonal. A função hepática e a coagulação deverão ser avaliadas, mas se a cirrose é grave ou descompensada o uso de CHCs (COCs, AC AV e CICs) é contraindicados e os APs só deverão ser usados se outros métodos mais adequados não estejam disponíveis.

A duração do uso de AEs é inferior à do uso regular de COCs ou APs (PPs, implantes de ETG e AMPD) e seu impacto clínico, menor.

Tumores hepáticos

O uso de anticoncepcionais hormonais não influencia a progressão ou a regressão de lesões hepáticas entre mulheres com hiperplasia nodular focal, mas a função hepática e a coagulação poderão estar alteradas.

O uso de CHCs (COCs, AC, AV e CICs) está contraindicado e os APs (PPs, implantes de ETG e AMPD) e o DIU-LNG só devem ser utilizados a menos que outros métodos mais adequados não estejam disponíveis. Em mulheres saudáveis está associado ao desenvolvimento e crescimento de adenoma hepatocelular e hepatoma.

Anemias

O uso de anticoncepcionais hormonais combinados pode diminuir a perda de sangue menstrual, beneficiando pacientes com anemia.

Na maioria das mulheres com anemia falciforme, o uso de APs (PPs, implantes de ETG e AMPD) não mostrou efeitos adversos hematológicos e em alguns casos, foi benéfico para alivio dos sintomas clínicos.

Há preocupações quanto ao aumento do risco de perda de sangue com DIU-Cu nas pacientes portadoras de talassemia, anemia falciforme e anemia ferropriva.

Terapia antimicrobiana

A maioria dos antibióticos de amplo espectro, agentes antifúngicos e agentes antiparasitários não afeta a eficácia dos COCs, AC ou AV.

Embora a interação da rifampicina ou rifabutina com CHCs (COCs, AC ou AV) não seja prejudicial às mulheres, essas medicações reduzem a eficácia dos contraceptivos devendo-se recomendar o uso de outros tipos de anticoncepcionais em mulheres que são usuárias antigas de qualquer um desses medicamentos. Quando a opção por um COC for feita, devem-se utilizar fórmulas que contenham no mínimo 30 µg de etinilestradiol.

Os efeitos da rifabutina sobre o metabolismo dos COCs são menores do que com a rifampicina e não exercem impacto na eficácia do DIU-LNG.

Embora a interação da rifampicina ou da rifabutina com PPs e implantes de ETG não seja prejudicial às mulheres, ela possivelmente reduz a eficácia desses métodos.

A eficácia do AMPD não é reduzida pelo uso de rifampicina ou rifabutina.

Referência

Organização Mundial da Saúde (OMS). Critérios Médicos de Elegibilidade para o uso de Métodos Anticoncepcionais. 5ª. ed. Genebra. 2015



DISMENORREIA PRIMÁRIA

Cinara Costa de Gusmão

Queixa frequente nos consultórios, menstruação dolorosa cíclica pode ser tratada de modo não convencional, com aplicação de calor local, consumo de plantas medicinais e exercícios físicos para a liberação de endorfina

09 Dismenorreia primária

Cinara Costa de Gusmão

A menstruação dolorosa cíclica, também conhecida como dismenorreia primária (palavra de origem grega), caracteriza-se principalmente pela dor abdominopélvica tipo cólicas, que podem ocorrer imediatamente antes ou durante a menstruação[1,2,3,66].

Apresenta-se na ausência de patologias orgânicas definidas e pode associar-se, ou não, a outros sintomas sistêmicos, como por exemplo, náuseas, diarreia, vômitos, cefaleia, sudorese, palidez, dor em região lombossacra que pode irradiar-se para a face interna das coxas.

Algumas vezes é também descrita como dolorimento ou sensação de peso em hipogástrio. Existe uma tendência a cessar ou a diminuir de intensidade com o aumento da idade e a gestação com parto natural[1,2,3].

EPIDEMIOLOGIA

A dismenorreia é uma das queixas mais frequentes no consultório ginecológico. Entre 50% e 90% das mulheres experimentam este quadro em alguma fase da vida[67], constituindo-se em uma das queixas ginecológicas mais comuns entre elas[68].

Fatores que podem levar a uma maior variação de estimativas são a grande diversidade na definição do termo dismenorreia, as diferentes metodologias utilizadas nos estudos e a faixa etária das amostras estudadas[69].

A dismenorreia primária (essencial) pode surgir desde a menarca ou entre 6 meses e dois anos depois dela, quando começam a aparecer os ciclos ovulatórios. Entidade nosológica bastante comum entre as mulheres, especialmente as jovens, é muito frequente em adolescentes, podendo ser responsável por um alto índice de absenteísmo escolar devido à intensidade da dor[1,4,5]. Por isso o impacto da dismenorreia na qualidade de vida e no absenteísmo das atividades cotidianas tem sido um tema muito discutido nos últimos anos.

Salienta-se que a dismenorreia está diretamente ligada à concentração de prostaglandina (PGF2α) intrauterina. Sendo assim, quanto maior for a concentração de prostaglandinas, a dor será mais intensa.

Isso explica por que a dismenorreia é mais comum nas adolescentes: por possuírem menor volume uterino, apresentando assim altas concentrações de prostaglandina[71].

Estudos multicêntricos demonstram que em torno de 23% a 70% das mulheres em idade fértil em todo o mundo relatam dismenorreia nos seus ciclos menstruais com grande frequência de procura ao auxílio médico para melhora dos sintomas[6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16].

Entre 3% e 18% destas mulheres apresentam dores de tão grande intensidade que as levam a faltar em suas atividades de estudos ou de trabalho habituais diárias[6,11,16.] Em alguns países, essa taxa pode atingir 58%[13]. Se levarmos em consideração apenas a população de adolescentes e adultos jovens, os estudos brasilei-

ros e mundiais demonstram que as taxas tornam-se ainda maiores: entre 18% e 88% apresentam dismenorreia[17-25,26-33] e para uma faixa de 3% a 20% delas é de forma incapacitante para trabalhos, estudos ou atividades diárias[17,18,20,22,25,26,27,30,31,33].

ETIOLOGIA

Durante muito tempo, a etiologia da dismenorreia primária não foi devidamente esclarecida. Estudos sobre a gravidade da dor menstrual mostram que muitos fatores podem estar relacionados a este distúrbio, os quais incluem: idade jovem, tabagismo, menarca precoce, fluxo menstrual intenso ou prolongado, queixas somáticas perimenstruais, distúrbios psicológicos (quadros de ansiedade intensos e depressão[39]) e influência genética[72,73].

Em relação ao tabagismo, estudos já demonstraram a associação dele com quadros de dismenorreia primária, inclusive com modificação significativa do genótipo pessoal citocromo P450[34,35,36,37,38].

Alguns trabalhos mostram que a etiologia da dismenorreia primária pode ter relação com algum fator genético ainda não totalmente esclarecido, visto que foi observado haver prevalência em mulheres do mesmo grupo familiar[73].

A dismenorreia primária é uma soma de fatores que levam à gênese da doença e as prostaglandinas têm papel fundamental. Sabe-se que a via da cicloxigenase do metabolismo do ácido aracdônico produz prostaglandinas (PGE2, PGD e PGF2-alfa), tromboxane e prostaciclinas. São substâncias que produzem contratilidade uterina, com consequente isquemia e dor [47,48].

As prostaglandinas (PG) são armazenadas nos lisossomos das células endometriais, portanto, no final da fase secretora do ciclo menstrual (ocorrida nos ciclos ovulatórios) ocorre uma queda dos níveis de progesterona, aumento da produção das prostaglandinas, incrementando-se a relação entre PGF-2 alfa/PGE-2, a vasopressina e os tromboxanos[3,49].

Isso leva a fenômenos como a vasoconstricção das arteríolas miometriais, contração muscular exagerada e incoordenada do miométrio, contribuindo para o aumento da dor [1,2,47].

Situações que dificultam o fluxo menstrual, como hipertonia do istmo uterino e estenose do canal cervical, provocam acúmulo de sangue na cavidade uterina por mais tempo, expondo a paciente a uma maior concentração de prostaglandinas locais com consequente aumento da intensidade e duração da dor.

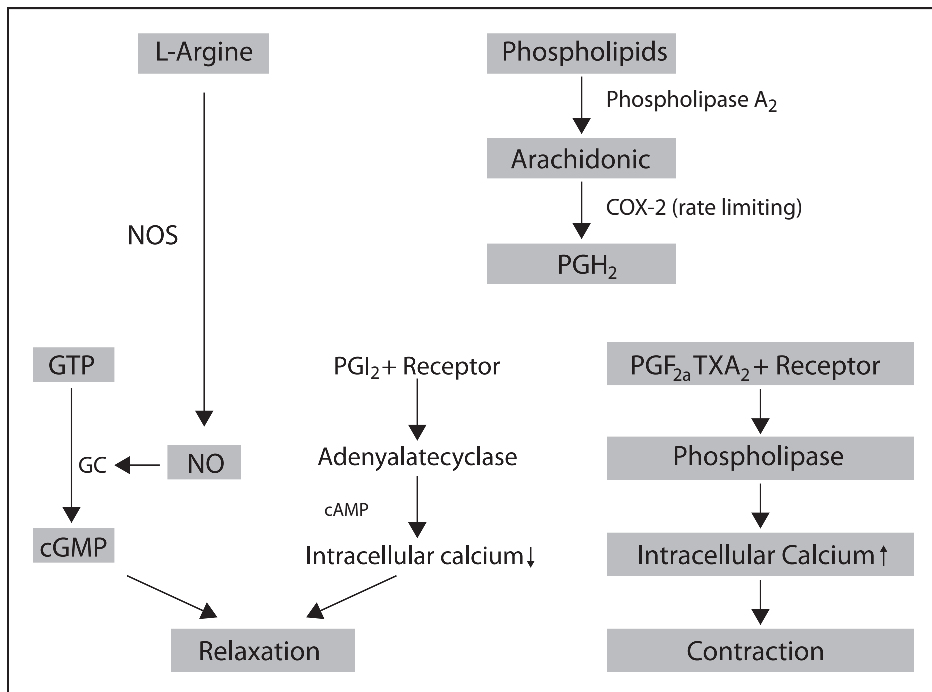


Figura 1. Desenho esquemático da síntese de prostaglandinas

Diagnóstico

O diagnóstico é fundamentalmente clínico (exame físico e história clínica), não sendo necessários exames laboratoriais para tal finalidade. A cólica da dismenorreia primária pode preceder em algumas horas ou iniciar juntamente com o início do sangramento, podendo durar geralmente entre 48 a 72 horas. Dificilmente a dor se manterá por todo o período menstrual ou até mesmo depois dele. Caracteristicamente apresenta-se de forma espasmódica e com flutuação da dor. O enfoque se dá em comprovar se esta dor é primária ou secundária, o que se confirma por meio de uma anamnese cuidadosa, exame físico geral e exames complementares[74,75-77].

Na anamnese, deve-se atentar para a idade da paciente. Adolescentes têm um quadro mais doloroso do que o da mulher adulta. Deve-se dar destaque ao início da sintomatologia e da duração. Frequentemente o exame físico encontra-se normal, inclusive o toque vaginal bimanual (que só deve ser realizado se a paciente já mantém atividade sexual), porém a paciente pode apresentar a região pélvica dolorida durante a palpação, com possível irradiação para a região lombossacra e membros inferiores[50]. Deve-se buscar uma causa orgânica que justifique a dor. Completo exame do abdome, ava-

liando o trajeto do cólon, presença de hérnias ou outras anormalidades intestinais é importante. O exame ginecológico deve ser completo, iniciando-se pela inspeção de órgãos genitais externos, avaliação de corrimento, cervicites, vaginites ou uretrites. O toque retal é útil na caracterização de doenças orificiais ou do reto e na avaliação dos órgãos genitais internos de mulheres virgens. Só deve ser realizado em casos de necessidade.

Não existe dor fora do período menstrual. No caso de existir suspeita de patologia pélvica, podem ser solicitadas ultrassonografias, culturas endocervicais ou, até mesmo, uma videolaparoscopia diagnóstica. A ultrassonografia pélvica (USG) é um recurso obrigatório nos casos atípicos ou com má resposta ao tratamento. Pode ser por via abdominal ou transvaginal. O método pode orientar o diagnóstico diferencial entre a dismenorreia primária e a dismenorreia secundária, e pode revelar irregularidade uterina, leiomioma, cistos ovarianos e doença inflamatória pélvica.

A laparoscopia é necessária para diagnóstico de certeza em endometriose e é indicada em caso de dores crônicas. Histeroscopia pode ser indicada se na USG houver alterações na cavidade endometrial. No caso de confirmação de patologia pélvica, por exemplo massas anexiais, associada a dismenorreia, esta será classificada como secundária, a qual será abordada em outro capítulo deste manual.

O diagnóstico diferencial de dismenorreia secundária torna-se essencial para orientar o tratamento mais adequado.

A dismenorreia primária pode-se apresentar associada a outros sintomas como náuseas, vômitos, sudorese, diarreia ou cefaleia, entre outros [1,2] .

TRATAMENTO

Em muitos casos a dismenorreia primária pode levar a repercussões sociais várias, como diminuição das horas trabalhadas, falta à escola ou universidade, ansiedade, depressão, problemas emocionais familiares e sociais, entre outras. Diante disto, torna-se fundamental a realização de um bom diagnóstico diferencial, abordagem e seguimento específicos e esclarecimento, o mais detalhado possível, da causa etiológica do distúrbio para a paciente. Algumas pacientes, quando explicadas da causa da sua dor, sentem-se aliviadas e são mais cooperativas com as tentativas terapêuticas, até mesmo com medidas gerais, não medicamentosas.

O leque de tratamento para a dismenorreia primária é extenso e diverso (Tabela 1). Os mais comuns agentes farmacológicos usados são os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), mas muitas mulheres (10% a 25%) não respondem ao tratamento ou optam por não usá-los pelos efeitos colaterais, intolerância ou desconforto com o uso da medicação.

Podem ser dividido em grupos:

- Anti-inflamatórios não esteroidais – AINES (inibidores de prostaglandinas). Confira na Tabela 2.

Na medicina alopática, caso a paciente não deseje contracepção, consiste na primeira linha de tratamento. Seu uso poderá ser limitado caso a

paciente apresente contraindicação ao uso ou efeitos colaterais, especialmente gastrointestinais.

O mecanismo de ação segue os princípios básicos da farmacodinâmica dos AINES inibição da cicloxigenase I e II e da isomerase redutase e competição com as prostaglandinas em seus sítios de ligação.

Ensaios clínicos randomizados mais modernos concluem que os AINHs parecem ser muito eficazes no alívio da dor menstrual. A evidência sugere que 18% das mulheres que tomaram placebo e 45% a 53% das que tomaram AINHs tiveram alívio moderado a excelente da dor[78].

Os AINHs parecem funcionar melhor do que o paracetamol, mas não está claro se um AINH é mais seguro ou mais eficaz do que os outros. Não existe evidência de que os tipos mais novos de AINHs (conhecidos como inibidores específicos da COX-2) seriam mais efetivos para o tratamento da dismenorreia que os tradicionais AINHs (conhecidos como inibidores não seletivos), nem que exista uma diferença entre eles no que diz respeito aos efeitos adversos[78].

Os AINHs comumente causam efeitos adversos (efeitos colaterais), incluindo má digestão, dores de cabeça e sonolência. As evidências sugerem que, enquanto 10% das mulheres que tomaram placebo têm efeitos adversos, entre 11% a 14% das mulheres que tomaram AINHs também terão[78].

Com os anti-inflamatórios que agem no bloqueio da síntese (cicloxigenase), seu uso deverá ser iniciado, preferencialmente, um a dois dias antes do fluxo e permanecer até a sintomatologia cessar (2 a 3 primeiros dias da menstruação)[3,49,52].

Os principais utilizados são :

- Ibuprofeno – boa opção terapêutica e possui índices de efeitos colaterais baixos[48,53,54]. Pode ser utilizado nas doses de 300mg (1 comp. 3 vezes ao dia) ou 600mg (2 vezes ao dia);

- Naproxeno – trabalhos demonstraram diminuição do índice de faltas ao trabalho. Dose de 250 ou 500mg, 2 vezes ao dia.

- Ácido mefenâmico – 500mg V.O. de 8 em 8 horas.

- Piroxicam – eficácia com baixa incidência de efeitos colaterais. O uso sublingual é melhor recomendado (Morrison et al, 1999), na dose de 20 mg, 1 vez ao dia.

- Inibidores seletivos da COX 2 - estão relacionados com maior tolerabilidade e menos efeitos colaterais gastrointestinais. Porém, por causarem outros efeitos colaterais sérios, a Anvisa proibiu o uso da maioria deles.

- Ácido acetilsalicílico – não recomendado, pois não tem ação efetiva no miométrio e pode aumentar o fluxo menstrual[3,49,53,58].

Recomenda-se que se não houver resposta aos AINES durante 3 menstruações consecutivas, sejam usados contraceptivos hormonais orais, e caso continue sem resposta durante esse período, a paciente seja submetida a exames para rastreamento

de uma possível causa de dismenorreia secundária[55].

Em casos mais graves, pode-se ainda associar antidepressivos, dentre os quais a amitripitilina e a imipramina são os mais utilizados, e os inibidores seletivos da recaptação da serotonina, como a fluoxetina, a sertralina e outros[62]. Não havendo melhora do quadro álgico com nenhuma alternativa medicamentosa descrita, a abordagem cirúrgica, videolaparoscópica, está recomendada em busca de uma etiologia pélvica secundária. A videolaparoscopia é indicada depois de seis meses de tratamento ineficaz com os anti-inflamatórios não esteroides e anticoncepcionais hormonais, devido a possível endometriose[56].

- Contraceptivos Hormonais

Consistem na primeira escolha para tratamento da dismenorreia quando a paciente deseja contracepção associadamente e não tem contraindicação ao uso do mesmo, ou aquelas em que não cessa a dor com uso de AINES. Dá-se preferência aos orais. Com uma eficácia que pode chegar até 90%, têm ação local e sistêmica, interferindo diretamente na produção hormonal e diminuição das prostaglandinas pelo endométrio decidualizado e atrófico, bloqueando também a ovulação[1,2].

Deve-se preferir inicialmente os contraceptivos de baixa dosagem. Caso não haja melhora, ou até piora das cólicas (que pode ocorrer em alguns casos), pode-se tentar o uso do ACHO, sem pausas por 6 meses (ou até mais) ou com pausas a cada 3 a 4 meses. Desse modo ocorrerão poucas menstruações dolorosas durante o ano. Estudos mais recentes mostraram que o uso contínuo dos anticoncepcionais orais foi muito mais eficaz para tratar a dismenorreia e outros sintomas ligados à menstruação do que o uso cíclico utilizando os esquemas clássicos, com pausa a cada 21 dias[79,80].

Tanto a progesterona durante a fase lútea tardia como os anticoncepcionais orais contendo gestodeno são potentes inibidores da expressão de Cox-2 no endométrio, sugerindo assim que a ativação do receptor de progesterona reduz a expressão da Cox-2 e, dessa forma, contribui para a redução do sangramento e das cólicas menstruais observada com o uso contínuo de contraceptivos orais contendo 75mcg de gestodeno com 30mcg de etnilestradiol[81,82].

Existem evidências limitadas de que ocorra uma melhora significativa da dismenorreia com anticoncepcionais hormonais orais combinados (com baixa e média dosagem de estrogênio). Também não há evidências de diferença entre preparados diferentes destes anticoncepcionais[83].

Outra forma de causar atrofia endometrial, e com isso o desaparecimento da menstruação e da dor, é o uso do DIU de progesterona natural, quando existirem razões para sua indicação[3,49,51,52].

- Terapia não convencional

Para as mulheres que recusam a terapia hormonal, estudos demonstram que há alguma evidência de benefício com o calor local, com plantas medicinais como toki-shakuyaku-san (japonesa), tiamina, vitamina E, suplementos de óleo de peixe (ômega-3[60], 2 gramas), gengibre, pindolato de mag-

nésio[61] (redução em 84% dos sintomas), dieta vegetariana de baixo teor em gorduras e cinesioterapia.

No entanto, outros estudos recentes[84] demonstram que ainda não existem evidências de alta qualidade que suportem esses benefícios de uma dieta suplementar na melhora efetiva da dismenorreia primária a longo prazo, mas que talvez consigam estas evidências com estudos mais elaborados e uniformizados para reprodutibilidade em todo o mundo, o que justificaria seu uso. A dieta suplementar desses estudos incluiu 12 diferentes ervas: German chamomile (*Matricaria chamomilla, M recutita, Chamomilla recutita*), cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum, C. verum*), Damask rose (Rosa damascena), dill (*Anethum graveolens*), fennel (*Foeniculum vulgare*), fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*), ginger (*Zingiber officinale*), guava (*Psidium guajava*), rhuibarb (*Rheum emodi*), uzara (Xysmalobium undulatum), valerian (*Valeriana officinalis*), and zataria (Zataria multiflora) e cinco complementos (óleo de peixe, melatonina, vitamina B1 e vitamina E e sulfato de zinco) em uma variedade de formulações e doses. Foram comparados com placebo, outros suplementos, anti-inflamatórios não hormonais e outros tratamentos[84].

Nas pacientes com dismenorreia primária refratária severa, uma alternativa adicional segura é a estimulação neural elétrica e a acupuntura [59,63,64]. A acupuntura mostra-se cada vez mais específica e eficiente quando são explorados pontos específicos, assim como a estimulação nervosa transcutânea[65], não apenas em casos mais graves, mas em situações de algia pélvica de forma geral. Porém mais estudos são necessários nesta área para que estas terapias tornem-se condutas permanentes em protocolos.

Medidas gerais[4,5,48]

- Exercícios físicos – a liberação de endorfina regularmente age diminuindo a dor pélvica durante a menstruação[85], inclusive em atividades específicas como o pilates, por exemplo[86];

- Calor local – aplicar por três a quatro vezes ao dia na região pélvica, durante o fluxo menstrual;

- Repouso e evitar exposição a situações estressantes durante as menstruações.

Tabela 1 - Tratamentos da dismenorreia

	Recomendação*
Eficaz	
AINEs	A
Provavelmente eficazes	
Esquema estendido da ACOs	B
Danazol, leuprolida	B
Histerectomia	B
Depoprovera; Mirena DIU	B
Calor local	B
Possívelmente eficazes	
Acupuntura	B
Intervenções, comportamento, exercício	B
Ervas chinesas	B
Suplementos com óleos de peixe	B
Dieta vegetariana com baixo teor gordura	B
Anticoncepcionais orais (ACOs)	B
Suplementação com tiamina	B
TENS (estimulação elétrica nervosa transcutânea)	B
Eficácia incerta	
Nifedipina	C
Intervenção cirúrgica (LUNA, PSN)**	C
Terbutalina	C
Transdérmica	
Ineficaz	
Manipulação espinhal	B

Tabela 2 - Classes dos AINEs existentes na prática	
Derivados salicitados	Ácido acetilsalicílico (aspirina), Diflunisal
Derivados do ácido acético	Diclofenaco
Derivados indólicos	Indometacina, Sulindac, Etodolac
Derivados do ácido enólico	Meloxicam, Piroxicam, Nabumetona, Tenoxicam
Fenamatos	Ácido mefenâmico
Derivados pirazolônicos	Dipirona (metamizol), Fenilbutazona
Coxibs	Celecoxibe, Lumiracoxib
Derivados paraminofenólicos	Paracetamol (acetaminofeno), Fenacetina
Derivados do ácido propriônico	Cetoprofeno, Ibuprofeno, Loxoprofeno, Naproxeno
Outros	Cetorolaco, Nimesulina

Referências

01. Menstrual Disorders. In: Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical gynecological endocrinology and infertility.Baltimore, 1999.
02. Rapkin AJ. Pelvic pain and dismenorrea. In: Berek JS, Zadashi EY, Hillard PA. Novak's Ginecology, ed. Pensilvania, 1996.
03. Rodrigues de Lima G. Medical on surgical treatment of pelvic pain. In: Progress in the management of endometriosis. Coutinho E, Spinola P, Moura L. Parthenon, N. York, 1995; 309.
04. Coupey, S.M ,Ahlstrom,P. Common menstrual disorders. Ped Clin N Am, n.36,p.551-571,1989.
05. Gidwani, G.P.;Kay,M. Dysmenorrhea and pelvic pain.In: Sanfilippo,J.S.,Muram,D.,Lee,P.a.et al.Pediatric and Adolescent Gynecology, Philadelphia: WB saunders Company,p.233-249,1994.
06. Khatri R, Gupta AN. Effect of childbirth on menstrual pattern. Indian JMed Res 1978;67:66–72.
07. Bang RA, Bang AT, Baitule M, Choudhary Y, Sarmukaddam S, Tale O.High prevalence of gynaecological diseases in rural Indian women. Lancet 1989;1:85–88.
08. Bhatia JC, Cleland J, Bhagavan L, Rao NSN. Levels and determinants of gynecological morbidity in a district in south India. Stud Fam Plann1997;28:95– 103.
09. Intermediate Technology Bangladesh. Investigation into the Sanitary Protection Needs of Poor Women in Bangladesh. Dhaka: IntermediateTechnology Bangladesh, 1992.
10. Thongkrajai P, Pengsaa P, Lulitanond V. An epidemiological survey of female reproductive health status: gynecological complaints and sexually transmitted diseases. Southeast Asia J Trop Med Public Health1999;30:287– 295.
11. Ng TP, Tan NCK, Wansaicheong GKL. A prevalence study of dysmenorrheal in female residents aged 15 – 54 years in Clementi Town.
12. Filippi V, Marshall T, Bulut A, Graham W, Yolsal N. Asking questions about

women's reproductive health: validity and reliability of survey findings from Istanbul. Trop Med Int Health 1997;2:47– 56.
13. Taylor R. Niue Women's Health Survey 1983. Technical Paper No 187.New Caledonia: South Pacific Commission, 1985.
14. Cespedes Maturana L, Cornejo Araya P. Prevalência de sintomas premenstruales y dismenorrea en mujeres de edad fertile y su relación com el ausentismo laboral. Pontif Univ Catol Chile 1997:82.
15. Nunez Troconis J, Amesty N, Sandoval J. Trastornos menstruales em estudiantes universitarias. II Menarquia y dismenorrea. Rev Obstet Ginecol Venez 1991;51:105– 108.
16. Walraven G, Ekpo G, Coleman C, Scherf C, Morison L, Harlow SD.Menstrual disorders in rural Gambia. Stud Fam Plann 2002;33:261–268.
17. Aggarwal K, Kannan AT, Puri A, Sharma S. Dysmenorrhea in adolescent girls in a rural area of Delhi: a community-based survey. Indian J Pub Health 1997;41:84– 85.
18. Vaidya RA, Shringi MS, Bhatt MA, et al. Menstrual pattern and growth of school girls in Mumbai. J Fam Welf 1998;44:66– 72.
19. Singh MM, Devi R, Gupta SS. Awareness and health seeking behavior of rural adolescent school girls on menstrual and reproductive health problems. Indian J Med Sci 1999;53:439– 443.
20. Vicdan K, Kukner S, Dabakoglu T, Ergin T, Keles G, Gokmen O.Demographic and epidemiologic features of female adolescents in Turkey.J Adolesc Health 1996;8:54–58.
21. Demir SC, Kadayyfcy TO, Vardar MA, Atay T. Dysfunctional uterinebleeding and other menstrual problems of secondary school students in Adana, Turkey. J Pediatr Adolesc Gynecol 2000;13:171– 175.
22. Montero P, Bernis C, Loukid M, Hilali K, Baali A. Characteristics of menstrual cycles in Moroccan girls, prevalence of dysfunction and associated behaviors. Ann Hum Biol 1999;26:243– 249.
23. Thomas KD, Okonofua FE, Chiboka O. A study of the menstrual patterns of adolescents in Ile-Ife, Nigeria. Int J Gynecol Obstet 1990;33:1 –4.
24. Odujinrin OMT, Ekunwe EO. Epidemiologic survey of menstrual patterns amongst adolescents in Nigeria. West Afr J Med 1991;10:244–249.
25. Fakeye O, Adegoke A. The characteristics of the menstrual cycle in Nigerian schoolgirls and the implications for school health programmes. Afr J Med Med Sci 1994;23:13–17.
26. Schmidt E, Diefenthaeler Herter L. Dismenorréia em adolescentes escolares.Adolesc Latinoam 2002;3 (1):1– 12.
27. Barros A, Simoes Dornellas C, Takemoto AK, Coronado MRG, Marques JA, Nishimura A. Caracterização epidemiológica da dismenorréia.Rev IATROS 1987;6:13– 19.
28. Gonzalez Bahamonde M, Ibarra Farias M. Conocimientos y practices de autocuidado sobre syndrome premenstrual y dismenorrea de um grupo de alumnas de la Facultad de Educación de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Santiago de Chile: Pontificia Universidad Católica de Chile, 1999:83.
29. Parra I, Arrighi B, Varquez T. Analisis de la prevalencia de trastornos menstruales en una población adolescente. Rev Soc Obstet Ginecol B Aires 1995;74:223–241.
30. Rojas Martinez JC, Robles Roa CP, Rojas Martinez NA. Dismenorréia en la adolescencia. Rev Colomb Obstet Ginecol 1997;48:95–105.
31. Onatra W, Posso HJ. Comportamiento de la dismenorrea en tres grupos de adolescents de diferente clase social. Rev Colomb Obstet Ginecol 1994;45:249– 254.
32. Barranco Ventura J, Peguero J, Antigua Y. Trastornos del ciclo menstrual y su relacio´n con ciertos indicadores antro pomatricos del estado nutricio. Rev Med Dom 1993;54:77–80.
33. Pedron-Nuevo N, Gonzalez-Unzaga LN, De Celis-Carrillo R, Reynoso- Isla M, de la Torre Romeral L. Incidence of dysmenorrhea and associated symptoms in women aged 12– 24 years. Ginecol Obstet Mex 1998;66:492– 494.
34. Chen C et al. Prospective study of exposure to environmental tobacco smoke and dysmenorrhea.Environ Health Perspect. 2000;108:1019-1022.
35. Sundell G, Milsom I, Andersch B. Factors influencing the prevalence and severity of dysmenorrhoea in young women. Br J Obstet Gynaecol 1990;97:588-94.
36. Harlow SD, Park M. A longitudinal study of risk factors for the occurrence, duration and severity of menstrual cramps in a cohort of college women [published erratum appears in Br J Obstet Gynaecol 1997;104:386]. Br J Obstet Gynaecol 1996;103:1134-42.
37. Parazzini F, Tozzi L, Mezzopane R, Luchini L, Marchini M, Fedele L. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of primary dysmenorrhea. Epidemiology 1994;5:469-72.
38. Messing K et al. Factors associated with dysmenorrhea among workers in French poultry slaughterhouses and canneries. J Occup Med. 1993;35(5):493-500.
39. Alonso C, Coe CL.Disruptions of social relationships accentuate the association between emotional distress and menstrual pain in young women. Health Psych. 2001;20:411-416. doi: 10.1037/0278-6133.20.6.411).
40. Andersch B, Milson I. An epidemiologic study of young woman with dysmenorrhoea. Am. J. Obstet. Gynecol. 144: 655-60, 1982.
41. Banerjee R, Laufer MR. Reproductive disorders associated with pelvic pain. Semin. Pediatr. Surg. 7 (2): 52-61, 1998.
42. Bergsjo P. Socioeconomic implications of dysmenorrhoea. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 38 (2): 1-88, 1979.
43. Calesnick B, Dinan AM. Prostaglandins and NSAIDs in primary dysmenorrhea. Am. Fam. Physician, 35 (1):223-5, 1987.
44. Dawood MY. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and changing attitudes toward Dysmenorrhea. Am. J. Med., 84 (suppl 5A): 23-9, 1988.
45. Fedele L, Marchini M, Acaia B, Garagiola U, Tiengo M. Dynamics and significance of placebo response in primary dysmenorrhea. Pain, 36 (1): 43-7, 1989.
46. Helms JM. Acupuncture for the management of primary dysmenorrhoea. Obstet. Gynecol., 69 (1): 51-6, 1987.

47. Marjoribanks J, Proctor ML, Farquar C. Nonsteroidal antiinflammatory drugs for primary dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2003; (4): CD001751
48. Accetta, S.G.;Capp,E.;Vettori,D.V.et al.Fisiologia,diagnóstico e tratamento da menorragia na adolescência. Reprod Clin, v.15,n.2, p. 77-81,2000.
49. Valente, C.A.,Rodrigues de Lima,G. Dismenorréia.In: Rodrigues de Lima G, Baracat E. Endocrinologia Ginecológica. Atheneu, Rio de janeiro, 1995,p.97.
50. Freitas, F, Passos,E.P, et al.Rotinas em Ginecologia.v4,p 63-65,2001.
51. Basbaum C, Rodrigues de Lima G. Tratamento da dismenorréia com DIU liberador de progesterona. J.Bras.Ginecol. 1978;86:33.
52. Akerlund M. Primary Dysmenorrhoea. In: Fraser, IS et al. Estrogens and progestagens in clinical practice. Churchiell,London,1998;p.365.
53. Venkat K, Brown MD, Barkin R. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroduodenalinjury. Am j ther 1998; 5(4): 263-72.
54. Zhang WY, Li Wan Po A. Efficacy of minor analgesics in primary dysmenorrhoea: A systematic review. Br j Obstet Gynaecol 1998; 105 : 780-9.
55. Harel Z, Ann N Y Acad Sci, 2008; 1135:185-95.
56. (Harel Z, Expert Opin Pharmacother, 2008 OCT; 9(15):2661-72).
57. Coco Andrew ;Primary Dysmenorrhea. American Family Physician 1999 Aug
58. Marjoribanks J, Proctor ML, Rarquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhea (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Oxford: Update Software, Issue 1; 2005.
59. Linda French, M.D., Michigan State University College of Human Medicine, East Lansing, Michigan, Am Fam Physician 2005;71:285-91, 292.
60. Harel Z, Biro FM, Kotthenhahn RK, Rosenthal DL. Supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids in the management of dysmenorrhea in adolescents. Am J Obstet Gynecol. 1996 Apr;174(4):1335-8. Division of Adolescent Medicine, Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH.
61. Benassi L, Barletta FP, Baroncini L,Bertani D, Filippini F, Besk L, et all. Effectiveness of magnesium pidolato in the prophylactic treatment of primary dysmenorrhea. Clin Exp Obstet Gynecol 1992; 19:176-9.
62. Valente CA, Rodrigues de Lima G.Dismenorréia primária: uma nova alternativa terapêutica.J.Bras.Ginecol..1988;98:71.
63. YAO Min, et al. Clinical Study on Treatment of Primary Dysmenorrhea with Qihuang Herbal Warm Bag DOI: 10.1007/s11726-007-0304-1.
64. Caroline A. Smith, Caroline A. Crowther, Oswald Petrucco, Justin Beilby and Hannah Dent. Acupuncture to Treat Primary Dysmenorrhea in Women:A Randomized Controlled Trial. eCAM 2010;Page 1 of 11 doi:10.1093/ecam/nep239.
65. Shwu-Fen Wang, PT, Jo-Ping Lee, PT, Hsiao-Lin H. Effect of transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Primary Dysmenorrhea. Vol 12, N 4, 2009; doi: 10.1111/j.1525-1403.2009.00226.x.
66. Andrew SC. Am Fam Physician . General Hospital. Lancaster, Pennsylvania, agosto 1999 1; 60 (2): 489-496.
67. Passos RBF, Araujo DV, Ribeiro CP, Marinho T, Fernandes CE. Preva-

lence and productivity impact of primary dysmenorrhea in brazilian women. RBM. 2008 Aug; 65(8):250-3.
68. Stephenson RG, O'connor LJ. Fisioterapia aplicada à ginecologia e obstetrícia, 2a ed. São Paulo: Manole; 2004.
69. Dardes RCM, Moraes AS, Santos MB. Dismenorreia. RBM. 2011; 68(12):14-20.
70. Unsal A, Ayranci U, Tozun M, Arslan G, Calik E. Prevalence of dysmenorrhea and its effect on quality of life among a group of female university students. Ups J Med Sci. 2010 May; 115(2):138-45.
71. Diegoli MSC, Diegoli CA. Dismenorréia. RBM. 2007 Mar; 64(3):81-7.
72. Latthe P, Mignini L, Gray R, Hills R, Khan K. Factors predisposing women to chronic pelvic pain: systematic review. BJM. 2006 Apr; 332(7544):749-55.
73. Tonini G. Dysmenorrhea, endometriosis and premenstrual syndrome. Minerva Pediatr. 2002 Dec; 54(6):525-38.
74. Kameyama A, Gonçalves Filho RP, Bernal L, Felgueira RM, Bueno AN, Barbosa CP et al. Tratamento da Dismenorreia. Femina. 2005;33(12):911-8.
75. Shor E, Sato H, Kolpelman A, Sartori FM. Dor pélvica crônica. São Paulo: Ginecologia UNIFESP; 2009. p 181-7.
76. Milson I, Hedner N, Mannheimer CA. Comparative study of the effect of high: intensity transcutaneous nerve stimulation and oral naproxen on intrauterine pressure and menstrual pain in patients with primary dysmenorrhea. Am J Obstet Gynecol. 1994;170 (s.n.):123-9.
77. Motta EV, Salomão AJ, Ramos LO. Dismenorreia. Rev. Brasileira Medicina. 2000;57:369-86.
78. Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. Cochrane Gynaecology and Fertility Group ; 30 July 2015 DOI: 10.1002/14651858.CD001751.pub3.
79. Edelman AB et al Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jul 20; (3):CD004695
80. Nelson AL J Womens Health (Larchmt). 2007;16 (4):463-70.
81. Machado RB. Rev. Bras: Med 2005 62 (3),79-81.
82. Maia H et al Gynecol Endocrinol. 2005 Jul;21 (1):57-61.
83. Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M. Combined oral contraceptive pill (OCP) as treatment for primary dysmenorrhoea. 7 October 2009.
84. Porjai Pattanittum, Naowarat Kunyanone, Julie Brown, Ussanee S Sangkomkamhang, Joanne Barnes, Vahid Seyfoddin, Jane M. Dietary supplements for dysmenorrhoea. Published online: 22 Mar 2016 | DOI: 10.1002/14651858.CD002124.pub2
85. Larissa MQ, Leonardo NH, Leslie AP, Fábio MA. Influência do nível de atividade física na dismenorréia. Revista Brasileira de atividade física e saúde. Vol 15; número 2, 2010.
86. Weltianne TB, José MNS, Luana MA, Patrícia LV. Pain improvement in women with primary dysmenorrhea treated by Pilates, Rev Dor. São Paulo, 2012 abr-jun;13 (2):119-23

10 DOR PÉLVICA CRÔNICA

Antônio Carlos Rodrigues da Cunha

Sem diagnóstico adequado da dor, muitas pacientes são submetidas até mesmo a cirurgias que podem agravar os sintomas. Profissionais enfatizam o estabelecimento de critérios para tratamentos específicos

10 Dor pélvica crônica

Antônio Carlos Rodrigues da Cunha

INTRODUÇÃO

A dor pélvica crônica (DPC) é uma queixa comum e se constitui em grande desafio para o ginecologista porque possui fisiopatologia muito complexa, podendo ser oriunda dos órgãos pélvicos e da interação dos sistemas gastrintestinal, urinário, musculoesquelético, neurológico e transtornos psiquiátricos. Devido à inervação compartilhada e as interconexões funcionais entre as vísceras pélvicas, estruturas somáticas e o sistema nervoso central, pode haver o envolvimento de mais de um sistema agravando o sintoma que pode ser debilitante chegando e afetar todos os aspectos da função física e psicossocial. A dor por ser um sintoma subjetivo é naturalmente influenciada por esses fatores que muitas vezes, a mulher não refere por temor de que sua queixa possa ser considerada como problema psicológico e que problemas relevantes sejam negligenciados[1,26].

A dor é definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada com dano tecidual atual ou potencial. A dor aguda, reflete dano tecidual recente, que se resolve após a correção da lesão. Na dor crônica, o quadro álgico pode persistir por longo tempo após a cura da lesão, ou mesmo ocorrer sem a presença de lesão prévia ou atual[2]. Define-se DPC como a dor com duração maior que seis meses, localizada na pelve anatômica não menstrual ou não cíclica, suficientemente intensa para provocar incapacidade funcional ou exigir tratamento clínico ou cirúrgico[3]. A prevalência estimada de dor pélvica crônica é de 3,8% em mulheres de 15 a 73 anos (superior à enxaqueca, asma e lombalgia), variando de 14 a 24% em mulheres na idade reprodutiva, com impacto direto na sua vida conjugal, social e profissional, o que transforma a dor pélvica crônica em um sério problema de saúde pública[26].

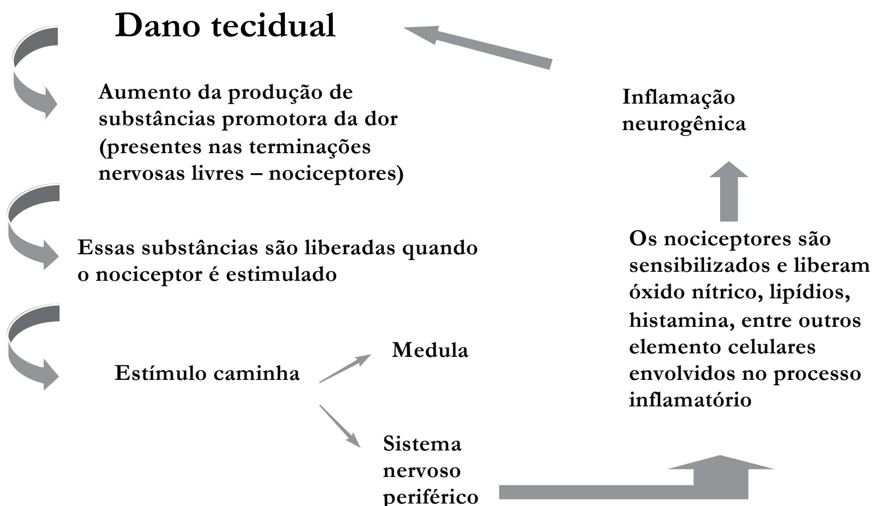
Cerca de 60% das mulheres com a doença nunca receberam o diagnóstico específico e 20% nunca realizaram qualquer investigação para elucidar a causa da dor. Em unidades de cuidados primários, 39% das mulheres queixam-se de dor pélvica. É responsável por 40 a 50% das laparoscopias ginecológicas, 10% das consultas ginecológicas e, aproximadamente, 12% das histerectomias. Adicionalmente, por levar ao absenteísmo, implica custo direto e indireto ao indivíduo e ao Estado. Devido à falta de notificação e dados estatísticos não se sabe a real prevalência em países em desenvolvimento, como o Brasil, mas estima-se que seja superior àquela encontrada em países desenvolvidos.

Estudos têm identificado fatores de risco para a doença, e embora haja dificuldades para se concluir de forma peremptória, devido às características dos estudos, há fortes evidências de que abuso de drogas ou álcool, abortos, fluxo menstrual aumentado, doença inflamatória pélvica, patologia pélvica, partos cirúrgicos e comorbidades psicológicas possam estar associados à doença[4,26].

Fisiopatologia

Geralmente há mais de um fator responsável pela dor pélvica crônica. O primeiro passo na sequência dos eventos que originam o fenômeno sensitivo doloroso é a transformação pelos receptores ou terminações nervosas livres (nociceptores) dos estímulos ambientais térmicos, mecânicos ou químicos intensos em potenciais de ação que, das fibras nervosas amielínicas do grupo C ou mielinizadas finas do sistema nervoso periférico (SNP), são transferidos para o sistema nervoso central (SNC)[31].

Quando ocorre inflamação prolongada ou lesão nervosa, os nociceptores são sensibilizados pelo acúmulo de prótons, íons K+, peptídeos, lipídeos, acetilcolina, bradicinina, histamina, serotonina, leucotrienos, fator de ativação plaquetário, prostaglandinas, entre outros, que são liberados em consequência da vasodilatação, da ativação de monócitos, macrófagos, mastócitos, fibroblastos, linfócitos e demais células traumatizadas. A substância P(sP), as neurocininas A e B e o peptídeo relacionado geneticamente à calcitonina, entre outros, são liberados nos tecidos pelas terminações nervosas dos aferentes nociceptivos e interagem com elementos celulares envolvidos no processo inflamatório ou regenerativo, atraindo ou ativando-os ocasionado vasodilatação e processo inflamatório de origem neurogênca[2,31].



Qualquer estrutura abdominopélvica pode estar envolvida na etiologia da dor pélvica crônica, mas, principalmente, órgãos do trato genital superior, vasos sanguíneos, músculos e fáscias da parede abdominal e assoalho pélvico, bexiga, ureteres e trato gastrointestinal. Muitas vezes, inflamação ou congestão em órgãos reprodutivos, e mesmo do trato urinário ou digestivo de causas fisiológicas (menstruação, ovulação) ou patológi-

cas como a endometriose, pode causar dor visceral, até mesmo quando a lesão primária ocorre em músculos e pele que compartilham uma inervação oriunda de um mesmo segmento espinal. A predominância de dor pélvica crônica em mulheres no menacme não pode ser inteiramente explicada por este tipo de hiperalgesia desencadeada por alterações cíclicas no aparelho reprodutor. Outros mecanismos potenciais incluem efeitos hormonais no sistema nervoso central e periférico. De fato, a influência hormonal tem sido apontada como causa das diferentes respostas nociceptivas entre machos e fêmeas[5]. Adicionalmente, influências psicossociais e culturais podem contribuir para a hiperalgesia[6].

Para o ginecologista que atende mulheres com o diagnóstico de dor pélvica crônica é importante compreender, ao menos em parte, os tipos de dor. Isso pode facilitar a elaboração da hipótese diagnóstica.

Resumidamente, temos:

- Dor de origem somática: o estímulo doloroso inicia em estruturas como pele, músculos, fáscias, ossos e articulações. Frequentemente é menos intensa, geralmente em pontadas, e a paciente, em geral, consegue localizar um ponto específico de dor;

- Dor de origem visceral: usualmente é mal localizada, frequentemente em cólicas, às vezes associadas a fenômenos autonômicos, como náuseas, vômitos e reações emocionais;

- Dor de origem psicológica: embora alterações de personalidade, de conduta e depressão tenham papel bem definido na maneira de percepção da dor, a dor pélvica cronicopsicogênica é menos frequente e é diagnóstico de exclusão[7].

Embora haja número elevado de condições que se manifestam como dor pélvica crônica, é possível agrupá-las em categorias: Ginecológicas, aspectos relacionados à saúde mental, gastrintestinais, urológicas e musculoesquelético.

Condições clínicas associadas com dor pélvica crônica em mulheres[8]

Ginecológicas

Endometriose, doença inflamatória pélvica crônica, aderências pélvicas, congestão pélvica (varicose pélvica), adenomiose, síndrome do ovário remanescente, síndrome do ovário residual, leiomioma, endossalpingiose, neoplasia, prolapso da tuba uterina (pós histerectomia), salpingite tuberculosa, mesotelioma cístico benigno, cisto Peritoneal pós-operatório.

Aspectos da saúde mental[29, 31]

Somatização, abuso de substâncias, abuso físico e sexual, depressão, distúrbios do sono.

Trato urinário

Cistite intersticial/síndrome da bexiga dolorosa, infecção urinária recorrente, divertículo uretral, síndrome uretral crônica, neoplasia, cistite por radiação.

Trato gastrointestinal

Síndrome do intestino irritável, doença inflamatória do intestino

ou outras causas de colite, colite diverticular, obstrução intestinal intermitente crônica, neoplasia, constipação crônica, doença celíaca (*sprue*).

Sistema músculo esquelético: Síndromes miofasciais, hérnia de disco, fibromialgias, inadequação postural, espasmo da musculatura do assoalho pélvico, síndrome do piriforme,

DIAGNÓSTICO

História clínica

A anamnese deve se basear na intensidade, localização, tipo, início e duração da dor, além de fatores de melhora e piora e sua relação com o ciclo menstrual. A História deve incluir fatores ginecológicos, clínicos e cirúrgicos; uso de medicamentos; avaliações prévias da dor e laudos cirúrgicos e patológicos anteriores. Além da história obstétrica, número e tipo de partos, história de doença inflamatória pélvica, Informações sobre o aparelho gastrintestinal e urinário devem ser pesquisadas. Isto permite direcionar esforços para o diagnóstico da causa mais provável da dor pélvica crônica. Assim:

a) dismenorreia severa pode estar associada à endometriose; dispareunia, além da endometriose, pode estar relacionada com disfunções do assoalho pélvico, cistite intersticial ou síndrome do intestino irritável;
b) disúria, polaciúria, noctúria e história de infecções urinárias de repetição com culturas negativas podem ser indícios de cistite intersticial;
c) distensão abdominal dolorosa e melhora do quadro com a movimentação intestinal, alternação de constipação e diarreia, início da dor coincidente com modificações nas características das fezes, eliminação de muco pelo reto e sensação de evacuação incompleta após defecação são sintomas sugestivos de síndrome do intestino irritável. O ginecologista deve ter em mente que todos esses sintomas podem piorar no período menstrual;
d) dor pélvica crônica diretamente relacionada a procedimento cirúrgico abdominopélvico pode sugerir síndrome miofascial, endometriose em cicatriz cirúrgica e, com menor frequência, aderências;
e) história psicossocial de traumas, incluindo violência doméstica e/ou sexual atual ou passada, faz parte do interrogatório[9].

Vítimas de violência sexual têm alta incidência de condições médicas crônicas: dor pélvica crônica, ansiedade e depressão.

Há uma estreita relação entre dor pélvica crônica e depressão, e a presença dessa última pode dificultar ou mesmo impedir seu tratamento. Na suspeita de depressão ou alterações de personalidade, os principais sinais e sintomas psíquicos, orgânicos e sociais relacionados à depressão devem ser pesquisados[10 31].

Mensuração clínica da dor

A avaliação de aspectos sensitivos e afetivos é complexa. Por isso, utilizam-se vários instrumentos na mensuração clínica da dor que podem ser utilizados tanto em pesquisa científica quanto na clínica aplicada. Ela pode ser realizada por meio de escalas unidimensionais e multidimensionais.

As escalas unidimensionais mais empregadas são:

- Escala analógica visual de dor: é a mais utilizada na prática clínica, pela exequibilidade, rapidez e aplicação clínica. Consta de uma linha ininterrupta de 10 cm de extensão na qual a paciente é orientada a marcar o ponto que corresponde à dor referida, lembrando que o início da escala (0) corresponde à ausência de dor e o término da escala (10) corresponde à pior dor já vivenciada (parto sem analgesia, infarto do miocárdio, dor de dente, litíase urinária etc) ou imaginada.

Tem como vantagem a simplicidade, é amplamente utilizada independente do idioma e compreensível pela maioria dos pacientes independente da escolaridade. É importante salientar que a escala analógica visual compara melhor um indivíduo em vários momentos do que dois ou mais indivíduos entre si;

- Escala de categoria numérica: a paciente escolhe qual o melhor termo que determina sua dor: (0) = nenhuma dor, (1) = branda, (2) = desconfortável, (3) = aflitiva, (4) = horrível e (5) = martirizante.

Quanto às escalas multidimensionais, a mais importante é o questionário de dor de McGill: consta de um questionário com vários descritores de dor, agrupados em quatro classes (sensorial, afetivo, avaliativo e miscelânea) e 16 subclasses. Apesar da aparente complexidade, ele permite à paciente retratar com mais riqueza de detalhes sua experiência dolorosa e deixa-a segura quanto ao fato de transmitir ao médico o que ela realmente está sentindo[11].

Exame físico

O exame físico completo deve ser realizado com atenção especial às regiões abdominal, lombossacral, genital externa, e aos órgãos internos, por meio de exame vaginal, bimanual e retovaginal. Deve-se ficar atento ao modo de andar, características faciais de sofrimento e posturas antálgicas.

O exame deve ser realizado com a paciente em pé à procura de hérnias, tanto abdominal quanto pélvicas, na avaliação abdominal observar presença de abaulamentos e retrações; na palpação, verificar a presença de massas, aumento do tamanho de vísceras e distensão de alças intestinais. Deve-se tentar localizar por palpação os tecidos que reproduzem a dor identificando os pontos dolorosos que possam desencadear sintoma mais profundo ou em faixas musculares, inclusive na região inguinal.

O exame deve incluir palpação da parede abdominal concomitante com manobra de Valsalva e o teste de Carnett que consiste na avaliação do abdômen com músculos tensos, cabeça elevada fora da mesa ou elevação da perna reta, para diferenciar dor de origem abdominal e a dor de origem visceral. A dor na parede abdominal aumenta e a dor visceral diminui com essas manobras[12].

Na realização do exame pélvico a paciente deve estar com a bexiga vazia e ser informada de todas as fases do exame tendo em mente que se trata de paciente cuja sensibilidade à dor está frequentemente exacerbada. De-

ve-se iniciar o exame pela inspeção da genitália externa tentando identificar pontos dolorosos, seguida pelo exame especular tradicional. O exame vaginal, inicialmente unidigital, é realizado para avaliação da uretra, base da bexiga e região do trígono na parede vaginal anterior, à procura de pontos dolorosos de origem uretral ou vesical e na avaliação dos músculos do assoalho pélvico.

Muitas pacientes têm espasmos dolorosos de músculos do assoalho pélvico que podem estar associados a outras doenças como cistite intersticial e endometriose. O exame bidigital, pode identificar presença de nódulos e pontos dolorosos no fundo de saco vaginal posterior ou de ligamentos uterossacro, que podem sugerir a presença de endometriose pélvica ou profunda.

Nos casos de útero aumentado de volume pouco amolecido sugere adenomiose, síndrome da congestão pélvica ou doença inflamatória pélvica ou mesmo pelviperitonite, deve-se tentar por meio do toque bimanual localizar os tecidos que reproduzem a dor.

Caso se observe dor na parede abdominal é útil bloquear essa área com anestésicos locais e posteriormente realizar o exame pélvico. O exame retal é útil na avaliação do septo retovaginal e identificação de lesões sugestivas de endometriose profunda e desconforto doloroso intenso que pode estar associado com a síndrome do intestino irritável[13].

Exames complementares

A natureza multifatorial da DPC, a anamnese e exame físico completos devem nortear a solicitação de exames complementares para evitar desperdício de tempo e dinheiro com exames que não iram contribuir no diagnóstico e tratamento. De uma forma geral os exames que fazem parte do protocolo da DPC incluem: na suspeita de cistite intersticial além dos exames sumário de urina e urocultura pode-se solicitar cistoscopia com biópsia dirigida e à critério do urologista realizar avaliação urodinâmica.

Nas pacientes com quadro clínico de doença inflamatória pélvica o rastreamento de infecções, principalmente clamídia e gonococo, por meio da cultura e PCR podem ser úteis. Na presença de massas pélvicas e massas anexiais o ultrassom transvaginal (USTV) e de parede abdominal apresentam boa acurácia, apesar de não ser útil na avaliação da endometriose peritoneal. A associação de USTV e ressonância nuclear magnética pode contribuir para o diagnóstico de adenomiose e na avaliação de nódulos palpáveis na pelve e quando os sintomas sugerem endometriose profunda.

Na doença do septo retovaginal com forte evidência de endometriose profunda o ultrassom retal com preparo adequado e profissional treinado pode ser muito útil. O ultrassom com dopplervelocimetria e a venografia podem contribuir na suspeita clínica de congestão pélvica. A dosagem sérica de CA-125 pode contribuir na complementação diagnóstica e seguimento para os casos de endometriose e massa pélvica.

Na suspeita de doenças inflamatórias e neoplásicas do gastrointestinal pode-se solicitar pesquisa de sangue oculto nas fezes e colonoscopia. Lembrando que o diagnóstico da

síndrome do intestino irritável é eminentemente clínico.

A laparoscopia e a histeroscopia diagnósticas são procedimentos que eram considerados padrão ouro no diagnóstico da dor pélvica crônico. No momento são recomendados somente após avaliação clínica, laboratorial e de imagem cuidadosa. Além disso, a ausência de achados à histeroscopia/laparoscopia não significa que a paciente não tem base física para sua dor[7,28].

Sumário e recomendações[14,27]

• Causas gastrintestinais, urológicas, ginecológicas, psicológicas e músculo esqueléticas devem ser consideradas na avaliação de mulheres com dor pélvica crônica

• Uso do formulário da Sociedade Internacional de Dor Pélvica facilita obtenção do histórico e realização do exame físico. Pedir ao paciente para completar um mapa da dor também pode ajudar a localizar a dor

• O objetivo da avaliação é identificar áreas sensíveis, relacionar essas áreas com o mapa de dor do paciente e determinar quando a dor avaliada no exame representa dor pélvica crônica.

• Exame laboratorial é de valor limitado na avaliação de mulheres com dor pélvica crônica. Um hemograma completo, VHS, urinálise, teste para infecção por clamídia e gonorreia e teste de gravidez são obtidos para detectar infecção crônica ou processo inflamatório além de excluir gravidez.

• Ultrassom pélvico é altamente sensível para identificar massas pélvicas e determinar a origem da massa (ovário, útero, trompa de Falópio).

• O uso da laparoscopia em mulheres com dor pélvica crônica deve ser avaliado de forma individualizada. Se a suspeita for que a dor pélvica crônica esteja relacionada com endometriose, sugere-se tratamento empírico com anti-inflamatórios não esteroidais e/ou combinados com contraceptivos hormonais combinados de forma contínua ou cíclica. Após o tratamento empírico medicamentoso por até 6 meses, pode-se oferecer o procedimento laparoscópico para as mulheres que não tiveram regressão da dor e não apresentam contraindicação para essa cirurgia. Pode-se ainda oferecer tratamento empírico com análogo de GnRH.

Com essa conduta conservadora os trabalhos mostram que cerca de 50% das cirurgias laparoscópicas podem ser evitadas.

Abordagem terapêutica[27]

Considera-se a DPC como um sintoma que envolve uma série de fatores desencadeantes e não uma patologia definida. Porém, mesmo sem uma etiopatogenia específica a dor causa transtornos físicos e psicológicos. Portanto, merece um tratamento consistente sustentado na história, exame físico e exames complementares que habitualmente mostram mais de um fator responsável pela melhora ou piora da dor. Essa característica multifatorial da DPC é fator relevante na abordagem terapêutica inicial. Além disso, o estabelecimento de uma boa relação médico/paciente, consideran-

do a percepção da mulher a respeito de seu problema, é fundamental para adesão e sucesso do tratamento clínico ou cirúrgico proposto[15].

Tratamento

Tratamento empírico baseado em diagnóstico de probabilidade. Nas pacientes com dor pélvica cíclica cujo diagnóstico é consistente com endometriose a supressão ovariana pode ser opção terapêutica eficaz. Pode-se utilizar anticoncepcional oral combinado, progestogênio, danazol, ou agonistas de GnRH[16, 33].Na dor pélvica crônica consistente com diagnóstico de endometriose o uso de Dienogest, SIU de Levonogestrel, Pentoxifilina , Anastrazol e Linestrol tem sido utilizados. Porém, não há trabalhos consistentes na literatura que comprovem sua eficácia[33].Outras patologias como Miomas uterinos sintomáticos, adenomiose, síndrome da congestão pélvica, cistite intersticial e síndrome do intestino irritável, também podem se beneficiar dessa terapêutica[17]. Pode-se ainda associar anti-inflamatório não esteroidal.

No tratamento sintomático da DPC não cíclica os analgésicos de primeira escolha são os anti-inflamatórios não esteroidal (AINES) e o acetaminofeno (Paracetamol). Deve-se tentar associação dessas drogas ou tratar com outros medicamentos isolados como Nimesulide, Ibuprofeno, Piroxicam, ácido acetilsalicílico antes de iniciar tratamento com opioides. A prescrição de opioides não é recomendada para uso regular, porém pode-se utilizar nos casos onde não houver resposta aos analgésicos de primeira escolha[18].

A Amitriptilina, Gabapentina e a Carbamazepina podem ser úteis no tratamento da dor de origem neuropática ou associado aos analgésicos no combata à dor de qualquer etiologia. Atuam melhorando a tolerância à dor, restabelecem o padrão de sono e reduzem sintomas depressivos, melhorando a adesão ao tratamento[19]. Pode-se usar de forma empírica drogas miorrelaxantes em pacientes onde a presença de espasmos musculares ou tensão estejam contribuindo para a manutenção da dor.

A injeção de bupivacaína nos pontos de gatilho na parede abdominal ou em músculos do assoalho pélvico, para tratamento da síndrome miofascial ou para bloqueio de nervos pélvicos, podem auxiliar tanto no diagnóstico como no tratamento de alguns casos de hiperalgesia pós-cirurgia pélvica ou trauma. A dor crônica por espasmo de músculos do assoalho pélvico pode ser tratada também por bloqueio anestésico local, injeção de toxina botulínica, fisioterapia ou eletro-estimulação.[20, 30] O tratamento cirúrgico fica reservado para patologias específicas, comprovadamente associadas à dor [28].

Quanto à ablação de ligamentos uterossacros e neurectomia pressacral, embora apresente melhora transitória da dor em alguns casos, existem poucas evidências de melhora a longo prazo. Tem sido usada com melhor eficácia em casos de dor pélvica crônica devido à endometriose severa associada à dismenorréia[21].

Laparoscopia para lise de aderências mostra-se pouco efetiva na maioria dos casos, principalmente porque as aderências mais associadas à dor pélvica crônica são as secundárias à endometriose severa e à doença

inflamatória pélvica[22, 28]

Não há evidências suficientes para recomendação da histerectomia para tratamento da dor pélvica crônica, principalmente em pacientes sem patologias uterinas evidentes que podem causar dor crônica. É útil nos casos de adenomiose pouco responsiva a tratamento clínico[23, 28].

Para decidir qual o melhor tratamento para mulheres com dor pélvica crônica, recomenda-se que o médico e paciente discutam qual a melhor estratégia levando em conta as preferências da paciente em relação aos testes, procedimentos cirúrgicos e desejo de engravidar. A combinação dos tratamentos pode ser a melhor conduta.

Levando em conta a grande frequência de mulheres com endometriose com dor pélvica crônica, recomenda-se tratamento médico empírico nesses casos.

Embora a terapia específica para o diagnóstico do paciente possa parecer ideal, o diagnóstico pode envolver custos com exames laboratoriais e testes de imagem e pode ser necessário cirurgia exploratória.

Na ausência de suspeita de endometriose ou qualquer outro diagnóstico específico, inicia-se tratamento não específico para dor crônica.

Sugere-se tratamento multi específico. Terapia conjunta (médico, cirúrgico e psicológico) é mais efetivo que o tratamento com uma única abordagem.

Histerectomia causa, a longo prazo, o alívio da dor pélvica crônica na maioria das mulheres e é uma alternativa para aquelas que não desejam mais engravidar e possuem patologias específicas (Adenomiose, congestão pélvica, miomatose).

Recomendações terapêuticas baseadas nas boas práticas médicas e de acordo com o nível de evidência científica[25].

- Grau de recomendação A: Requer pelo menos um trial controlado randomizado como parte da literatura, de boa qualidade e consistente.
- Níveis de evidência: a) obtidas de metanálises de trias randomizados; b) obtida de pelo menos um trial randomizado controlado.

Intervenção	Indicação
Anticoncepcional oral combinado	Dismenorreia primária
Agonista GnRH	Endometriose, Síndrome do intestino irritável (em pacientes portadoras de endometriose).
Anti-inflamatório não hormonal	Dismenorreia e dor pélvica moderada
Medroxiprogesterona Depósito	Endometriose, Síndrome da congestão pélvica
Laparoscopia: ablação/ressecção de endometriose	Estadiamento I a III
Neurectomia pré-sacral	Dismenorreia associada a endometriose severa
Ablação de ligamento uterossacro	Dismenorreia associada a endometriose severa
Psicoterapia associada	DPC

Grau de recomendação B: Requer disponibilidade de estudos clínicos controlados, mas não de *trials* randomizados no tópico das recomendações.

Nível de evidência: IIa - evidências obtidas de pelo menos um estudo controlado bem desenhado sem randomização; IIb - evidências obtidas de pelo menos um outro tipo de estudo bem desenhado; e IIIb - evidências obtidas de estudos descritivos bem delineados não experimentais, como estudos comparativos, estudos de correlação e estudos de caso.

Intervenção	Indicação
Agonista GnRH	DPC não relacionada a endometriose
Lise de aderências	DPC relacionada a aderências intestinais firmes
Histerectomia	Sintomas no trato reprodutor
Estimulação do nervo sacral	DPC
Atividade física	DPC
Suplementação nutricional com vitamina B1 ou Mg	Dismenorreia
Injeção em "pontos de gatilho"	DPC
Acupuntura, eletroestimulação	Dismenorreia primária

Grau de recomendação C para terapêutica de DPC[33]:

Requer evidências obtidas de opiniões de especialistas ou publicações emitidas por comitês de especialistas, ou experiência clínica de autoridades respeitadas.

Intervenção	Indicação
Antidepressivo	DPC
Opioides Dienogest Pentoxifilina Anastrazol Linesterol	DPC Endometriose

Conclusão

A despeito de a DPC ser considerada um sintoma, deve-se por meio de uma história e exame físico detalhados buscar as causas da dor, pois se trata de processo muito comum na prática diária do ginecologista, levando um contingente enorme de mulheres a procurarem vários profissionais na busca de solução para o problema que é considerado em muitos países questão de saúde pública. Considerando que a dor é um processo subjetivo, muitas mulheres são taxadas de poliqueixosas e muitas doenças como depressão, síndrome do intestino irritável, fibromialgia, endometriose e síndrome miofascial deixam de ser diagnosticadas. Sem diagnóstico adequado muitas mulheres são submetidas a condutas inadequadas como laparoscopias e principalmente histerectomias, cirurgias que quando mal indicadas, além de não resolver o

problema, agravam os sintomas como mostram as pesquisas. Enfatizamos a complexa fisiopatologia e a importância de se estabelecer critérios para tratamento específico quando há um diagnóstico preciso e multidisciplinar quando não há uma doença evidente, A abordagem busca se sustentar nas boas práticas médicas com nível de evidência científica e principalmente de apoio e compreensão sempre buscando aliviar a dor da paciente.

Referências

1. Berek JS. Dor pélvica crônica.In:Berek&Novak tratado de ginecologia.Rio de Janeiro.Ed Guanabara Koogan,2008.p380-383.

2. Teixeira MJ. Dor e depressão.Rev Neurocienc 2006:14(2):044-053

3. Howard FM.Chronic pelvic pain.Obstet Gynecol 2003:101:594-611.

4. Latthe P, Mignini L, Gray R, Hills R, Khan K. Factors predisposing women to chronic pelvic pain: systematic review. BMJ. 2006;332(7544):749-55.

5. Wiesenfeld-Hallin Z. Sex differences in pain perception. Gend Med. 2005;2(3):137-45.

6. Lamp A, Doering S. Rumpold G.et al. Chronic pain syndromes and their relation to childhood abuse and stressful life events.J Psychosom Res 2003:54:361-367

7. Noqueira AA, Reis FJC, Benedicto PN. Abordagem da dor pélvica em mulheres. RBGO 2006 (12) 28: 733-740

8. Howard FM. Conditions associated with chronic pelvic pain in women. Official reprint from Uptodate www.uptodate.com.Acesso em 17/01/2011.

9. Rapkin AJ. Gynecologic pain in the clinic: is there a link with thr basic research? IASP press, 2002:469-480

10- Fry RP, Crisp AH, Beard R. Sociopsychological factors in chronic pelvic pain a review. J Psychosom Res 1997:42:1-11.

11 Ong KS, Seymour RA. Pain measurement in humans. Surgeon. 2004;2(1):15-27.

12. Srinivasan R, Greenbaum DS. Chronic abdominal wall pain: a frequently overlooked problem.Practical approach to diagnosis and management.Am J Gastroenterol 2002:97(12):3207.

13. Greenbaum DS, GreenbaumRB, Joseph JG, et al.Chronic abdominal wall pain diagnostic validity and costs.Dig Dis Sci 1994:39:1935-1941.

14. Howard FM. Summary and recommendation and chronic pelvic pain in women. Official reprint from Up to date.www.uptodate.com acesso em 17/01/2011.

15. Price J, Farmer G, Harris J et al. Attitudes of women with chronic pelvic pain to the gynaecological consultation: a qualitative study.BJOG 2006;113:446.

16. Soysal ME, Soysal S, Vicdan K, Ozer S. A randomized controlled trial of goserelin and medroxyprogesterone acetate in the treatment of pelvic congestion.Human Reproduction 2001;16:931.

17. Lentz GM, Bavendam T, Stenchever MA et al. Hormonal manipulation in womwn with chronic, cyclic irritable bladder symptoms and pelvic pain. Am J

Obstet Gynecol 2002:186:1268.
18. Rapkin AJ, Howe CN. Chronic pelvic pain: a review. Ascend Media 2006:28:49-56.
19. Sator-Katzenschiager SM, Scharbert G, Kress HG et al. Chronic pelvic pain treated with gabapentin and amitriptyline: a randomized controlled pilot stydy. Wien Klin Wochenschr 2005;117-121
20.Silver DS, Wallace DJ. The management of fibromyalgia-associated syndromes.Rheum Dis Clin North Am 2002:28(2):405-417..
21. Daniels J, Gray R, Hills RK et al. Laparoscopic uterosacral nerve ablation for alleviating chronic pelvic pain: a randomized controlled trial.Jama 2009;302:955.
22. Hammoud A, Gago LA, Diamond MP. Adhesions in patients with chronic pelvic pain: a role for adhesiolysis? Fert Steril 2004;82:1483
23. Hillis SD, Marchbanks PA, Peterson HB. The effectiveness of hysterectomy for chronic pelvic pain. Obstet Gynecol. 1995;86(6):941-5.
24. Howard FM. Summary and recommendation and treatment chronic pelvic pain in women. Official reprint from Up to date.www.uptodate.com acesso em 22/01/2011.
25. Howard FM. Summary and recommendation and treatment chronic pelvic pain in women American College of Obstetricians and Gynecologists.Official reprint from Up to date.www.uptodate.com acesso em 22/01/2011.
26-Wozniak, Slawomir. "Chronic pelvic pain." Annals of agricultural and environmental medicine: AAEM 23.2 (2016): 223-226.
27- Engeler, D., Baranowski, A. P., Borovicka, J., Dinis-Oliveira, P., Elneil, S., Hughes, J., ... & Williams, A. C. D. E. C. (2016). EAU guidelines on chronic pelvic pain.
28-Stones, W., Cheong, Y. C., Howard, F. M., & Singh, S. (2015). Interventions for treating chronic pelvic pain in women. The Cochrane Library.
29--Brünahl, C. A., Dybowski, C., Albrecht, R., Gregorzik, S., & Löwe, B. (2016). Psychiatric comorbidity in patients with chronic pelvic pain syndrome (CPPS). Journal of Psychosomatic Research, 85, 58.
30-Anderson, R. U., Harvey, R. H., Wise, D., Smith, J. N., Nathanson, B. H., & Sawyer, T. (2015). Chronic pelvic pain syndrome: Reduction of medication use after pelvic floor physical therapy with an internal myofascial trigger point wand. Applied psychophysiology and biofeedback, 40(1), 45-52.
31-Soper DE. What Is New in the Mechanisms of Chronic Pelvic Pain?: Best Articles From the Past Year. Obstetrics & Gynecology, v. 125, n. 3, p. 729-731, 2015.
32-Arazão MS., et al. Ansiedade, Depressão e Estresse em Mulheres com Dor Pélvica Crônica/Anxiety, Depression and in Women with Chronic Pelvic Pain. Revista de Pesquisa em Saúde, v. 16, n. 2, 2016.
33-Ministério da Saúde. Endometriose, Diretrizes Terapêuticas. Portaria Nº 879, de 12 de julho de 2016.

11 DOENÇA INFLAMATÓRIA PÉLVICA

David Barreira Gomes Sobrinho
Bruno Ramalho de Carvalho
Carlos Portocarrero Sánchez

> *Crescente disponibilidade de testes sensíveis eleva a consciência pública sobre os riscos e o uso precoce de antimicrobianos eficazes. Parceiros também devem ser tratados para infecções do trato genital inferior*

11 Doença inflamatória pélvica

David Barreira Gomes Sobrinho
Bruno Ramalho de Carvalho
Carlos Portocarrero Sánchez

Doença inflamatória pélvica (DIP) é síndrome clínica aguda atribuída à ascensão de micro-organismos do trato genital inferior, espontânea ou secundária à manipulação, comprometendo endométrio, anexos uterinos e/ou estruturas contíguas, não relacionadas com ciclo gravídico-puerperal ou cirurgias pélvicas[1,2,3,4].

ETIOPATOGENIA

A DIP é um processo agudo, que ocorre quando agentes patogênicos do trato genital inferior ascendem através do colo uterino, levando a endometrite, salpingite e peritonite[1,5]. São infecções frequentemente polimicrobianas, com envolvimento de bactérias anaeróbias e facultativas, sendo 90% originárias de agentes sexualmente transmissíveis[1,2,3,5,6], cuja apresentação clínica varia em diferentes regiões geográficas[5].

Os germes de infecções sexualmente transmissíveis, como *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*, são identificados universalmente como agentes etiológicos da DIP; estima-se que 10 a 20% das infecções por gonococo ou clamídia evoluam para a doença[4,5,7] e esses germes são isolados no trato genital superior em cerca de 70% das mulheres acometidas[1,2,3,5].

Outros germes, como *Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Streptococus* beta-hemolítico do grupo A, anaeróbios (especialmente o *Bacterioides fragilis*) e outros aeróbios também podem estar envolvidos[1,2,3,5]. Nos países desenvolvidos, a incidência de *Neisseria gonorrhoeae* decresceu coincidentemente com o aumento da incidência da *Chlamydia trachomatis*[5]. Há casos excepcionais, em que a doença é provocada por micro-organismos extragenitais, como as micobactérias e actinomicetos, entre outros, que infectam a pelve através dos sistemas linfático ou sanguíneo, justificando os casos de DIP em mulheres submetidas previamente a salpingectomia, que podem ter seu diagnóstico retardado e apresentar formas mais leves[5,7,8].

A maioria dos casos de DIP ocorre em duas etapas. A primeira etapa envolve a aquisição de uma infecção vaginal ou cervical, que pode permanecer assintomática[4,5,7]. De fato, a vagina e o colo do útero apresentam grande variedade de bactérias comensais e potenciais agentes patogênicos em seu estado normal, e apesar desta constante exposição, infecções são relativamente incomuns, sugerindo contenção eficiente desses agentes. Isso ocorre por característica exclusiva do sistema imunológico inato do trato reprodutivo feminino, o único adaptado para facilitar funções fisiológicas específicas, como menstruação e fertilização, enquanto protege de agentes patogênicos sexualmente transmissíveis e ambientais[1].

A segunda etapa ocorre pela ascensão propriamente dita de micro-organismos da vagina e do colo uterino. Embora o mecanismo exato de subida seja desconhecido, estudos sugerem uma série de fatores, como: variações hormonais do ciclo menstrual, que provocam mudanças na composição do muco cervical; abertura do colo durante a menstruação, com fluxo menstrual retrógrado; manipulação uterina (como inserção de DIU, biópsia de endométrio, curetagem, histerocopias); e ascensão de bactérias carreadas por espermatozoides até as tubas e facilitadas pelas contrações uterinas rítmicas durante o coito[7].

Uma vez que os germes atingem as tubas, promovem lesão direta e indireta do epitélio ciliar, levando a intensa reação inflamatória[1]. O processo cicatricial na superfície tubária inflamada ocasiona a formação de aderências, que pode resultar em oclusão do lúmen ou formação de traves, possíveis responsáveis pelo aumento da incidência de gestações ectópicas[1,7]. As fímbrias tubárias podem aglutinar-se, causando oclusão total e formação de piossalpinge[1,5], e, eventualmente, envolver os ovários, levando a peri-ooforite, com possível comprometimento dos parênquimas e evolução para abscesso tubovariano[1,5]. Em alguns casos, o conteúdo purulento pode cair na cavidade peritoneal e formar abscesso no fundo de saco de Douglas, entres as alças intestinais ou espaço subdiafragmático[1].

A vaginose bacteriana (VB) pode estar associada à DIP em até dois terços dos casos, uma vez que os agentes microbianos desta condição potencializam o desenvolvimento de inflamação do colo do útero e podem facilitar a infecção ascendente por microrganismos cervicais e vaginais outros[1]. Portanto, não só facilita a propagação de micro-organismos ascendente vaginal, interferindo com as defesas do hospedeiro, mas também fornece uma inoculação de microrganismos potencialmente patogênicos.

Em casos mais graves causados por *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis* podem ocorrer pequenos abscessos na superfície hepática, conhecido como síndrome de Fitz-Hugh-Curtis, que na fase aguda apresenta exsudato purulento na cápsula de Glisson, e que na fase crônica é caracterizada por aderências do tipo "corda de violino" entre a superfície hepática e a parede abdominal anterior[7] (Fig. 1).

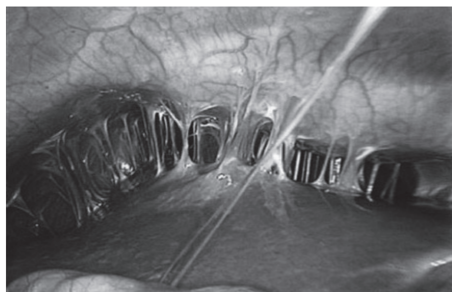


Figura 1. Síndrome de Fitz-Hugh-Curtis (aderências em "corda de violino"). Shepherd SM. Pelvic Inflammatory Disease (artigo na internet). 2010 Feb [acesso em 2016 Jan 3]; (Disponível em http://emedicine.medscape.com. article/256448-overview).

EPIDEMIOLOGIA

Uma série de fatores contribuem para a dificuldade em determinar a real incidência e prevalência da

DIP no mundo, incluindo a falta de reconhecimento da doença pelo paciente, as dificuldades no acesso aos serviços de saúde, a subjetividade no diagnóstico clínico, a falta de acesso a testes diagnósticos laboratoriais e, mormente em países em desenvolvimento, o sub-financiamento e a sobrecarga do sistema público de saúde[5,9].

FREQUÊNCIA

Enquanto não estão disponíveis dados específicos para incidência da DIP, em 1999, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou um total de 340 milhões de casos novos por ano de doenças sexualmente transmissíveis (DST) curáveis em todo o mundo, na faixa etária entre 15 e 49 anos, sendo que 10 a 12 milhões destes casos ocorrem no Brasil[4]. Em nosso país, a falta da notificação compulsória e a ausência de estudos de base populacional dificultam a visibilidade do problema e a implantação de intervenções prioritárias, avaliação de sua efetividade e seu redirecionamento[6].

Percebe-se nos últimos estudos expressivo aumento na incidência de DIP entre adolescentes. A faixa etária prevalente está entre 15 e 39 anos, sendo que cerca de 70% das pacientes infectadas estão abaixo de 25 anos[10]. Adolescentes com atividade sexual apresentam até três vezes mais chance de desenvolver DIP do que as mulheres acima de 25 anos, dependendo da localização geográfica ou etiologia[8].

Nos Estados Unidos, que possuem bom sistema de notificação, mais de 800.000 mulheres são diagnosticadas com DIP por ano, produzindo 2,5 milhões consultas médicas e 150.000 internações hospitalares[3]. O custo anual desta condição naquele país é dois bilhões de dólares, com 70% destes custos atribuídos ao cuidado de mulheres com doença aguda sem contar aqueles atribuídos ao diagnóstico e tratamento das seqüelas[1]. Infelizmente, estas estimativas podem ser maiores, pois não incluem pacientes com “salpingite silenciosa”[1,5,7].

MORBIDADE E MORTALIDADE

Apesar da taxa de mortalidade ser baixa, a morbidade é alta. Um atraso no diagnóstico ou no início do tratamento pode resultar em sequelas reprodutivas, com infertilidade por fator tubário e falhas de implantação nas tentativas de fertilização in vitro (FIV)[4,7]. Cada episódio de DIP duplica o risco de infertilidade por fator tubário[7] e até 25% delas podem apresentar falha de implantação de FIV, afetando cerca de 11% das mulheres em idade fértil; estima-se que mais de 100.000 mulheres se tornem inférteis a cada ano como consequência da doença[11].

Mulheres com história de DIP têm 6 a 10 vezes mais risco de gravidez tubária em comparação com mulheres sem a doença[4,7]. A dor pélvica crônica ocorre de 25 a 75% das mulheres com DIP[7]. A causa mais comum de morte é a ruptura de abscesso tubo-ovariano em cerca de 5 a 10% daquelas que chegam neste estádio, apesar da melhora no diagnóstico e das opções atuais de tratamento[7].

FATORES DE RISCO

Os principais fatores de risco associados à DIP são semelhantes a

qualquer outra infecção sexualmente adquirida[1,3,5,8,12]:
- Mulheres jovens com atividade sexual[1,3,5,8,12];
- Promiscuidade sexual sem uso de preservativos[1,3,5,7,12];
- Troca de parceiro recente (menos de 3 meses)[1,7,12];
- História anterior de doença sexualmente transmissível (no paciente ou seu parceiro)[1,3,5,8,12].

As adolescentes apresentam fatores biológicos e comportamentais próprios que favorecem o aparecimento da DIP, com baixa prevalência de anticorpos contra clamídia, ectopia cervical mais frequente e muco cervical mais permeável[1,5].

Um aumento da incidência de DIP, aproximadamente 2,3 vezes a taxa observada em mulheres caucasianas (brancas), é relatado em grupos de baixo nível socioeconômico nos Estados Unidos[7]. Esse fato não parece ser resultado da raça ou nível socioeconômico, mas atribuído a início precoce da atividade sexual, múltiplos parceiros sexuais e retardo na procura de cuidados médicos[7].

Tabagismo, alcoolismo e uso de drogas ilícitas, como cocaína, também se associam positivamente ao desenvolvimento de DIP[3].

Os dispositivos intrauterinos (DIU) são métodos de grande popularidade em todo o mundo, sendo, por isso, comum o diagnóstico de DIP entre as usuárias[3]. A predisposição a DIP doença está associada à inserção dos dispositivos e, assim, limitada as primeiras três semanas de uso[13,14,15]; a presença do DIU não deve, portanto, ser considerada fator de risco para DIP[16] e sua retirada não é obrigatória por ocasião do diagnóstico[3]. O *guideline* europeu recomenda sua retirada por associá-la à resposta mais rápida ao tratamento[12].

As mulheres que usam contraceptivo oral hormonal parecem ter menor risco de desenvolver DIP grave, encontrando respaldo fisiológico no aumento da viscosidade do muco cervical, diminuição do fluxo menstrual retrógrado e por modificação da resposta imune local, embora esse efeito possa ser limitado para a infecção por clamídia[5].

DIAGNÓSTICO

A DIP aguda é difícil de diagnosticar devido à grande variedade dos sinais e sintomas; as queixas iniciais podem ser leves e passar despercebidas, e o atraso no diagnóstico e tratamento provavelmente contribuem para as sequelas reprodutivas[3]. O médico precisa considerar a DIP no diagnóstico diferencial de mulheres que o procuram no ambulatório ou nas emergências com dor no abdominal inferior[1]. O diagnóstico depende da avaliação da paciente: história clínica, exame físico, estudos de laboratório e de imagem[1].

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Na história clínica deve-se levar em consideração os fatores de risco, ou seja, mulheres sexualmente ativas, sem uso de preservativos, com história de DIP prévia, múltiplos parceiros sexuais, parceiro recente ou, ainda, parceiro com uretrite[3,6,12].

Para o diagnóstico clínico sindrômico, é necessária a presença

de três critérios maiores mais um critério menor; ou um critério elaborado[3,6,12,17]:

Critérios maiores (mais sensíveis e menos específicos para DIP)

- Dor no abdome inferior[2,3,6,12,17];
- Dor à palpação de regiões anexiais[2,3,6,12,17];
- Dor à mobilização do colo uterino[2,3,6,12,17].

Critérios menores (mais específicos para DIP)

- Temperatura axilar maior que 38ºC[2,3,12,17];
- Conteúdo vaginal ou secreção cervical anormal[2,3,6,12,17];
- Massa pélvica[6];
- Mais de 5 leucócitos por campo de imersão com solução salina em secreção de endocérvice[2,3,6,12,17];
- Leucocitose[6];
- Proteína C reativa ou velocidade de hemossedimentação (VHS) elevadas[2,3,6,12,17];
- Comprovação laboratorial de infecção cervical pelo gonococo ou clamídia[2,3,6,12,17].

Critérios elaborados (confirmatórios)

- Evidência histopatológica de endometrite[2,3,6,12];
- Sugestão de abscesso tubo-ovariano ou fundo de saco de Douglas em estudo de imagem (ultrassonografia pélvica ou ressonância nuclear magnética)[2,3,6,12];
- Laparoscopia com evidências de DIP (com coleção purulenta, aderências)[2,3,6,12].

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial deve incluir gravidez ectópica[3,6,7,12], apendicite aguda[3,6,7,12], endometriose[3,6,7,12], torção[6,7,12] ou rotura de cisto ovariano[3,6,7], litíase ureteral[6,7], mioma uterino[6], infecção urinária[7], abortamento espontâneo[7] e síndrome do colo irritável[12].

Exames Complementares

Alguns exames são importantes para excluir os diagnósticos diferenciais, bem como identificar critérios que aumentem a especificidade do diagnóstico clínico[2,3,6,12]. Recomenda-se, dessa forma, solicitação de:

- Hemograma completo;
- Velocidade de hemossedimentação ou proteína C reativa;
- Bacterioscopia, cultura e antibiograma de material obtido do orifício cérvico-uterino, da uretra, de laparoscopia ou de punção de fundo de saco posterior;
- Ecografia abdomino-pélvica ou ressonância magnética;
- Radiografia simples de abdome;
- Laparoscopia;
- Exame de Urina Tipo I (EAS) e urocultura;
- Teste de gravidez.

CLASSIFICAÇÃO

Apesar dos conceitos dessa classificação basearem-se em achados histopatológicos difíceis de serem caracterizados clinicamente, a Sociedade Internacional de Doenças Infeccionas em Ginecologia e Obstetrícia (IDSOG) recomenda o estadiamento da DIP em

quatro categorias por entender que pode ajudar no manejo terapêutico[17]:

- Estádio I: Mulheres com endometrite e salpingite aguda sem peritonite;
- Estádio II: Mulheres com salpingite e peritonite;
- Estádio III: Mulheres com salpingite aguda com oclusão tubária ou comprometimento tubo-ovariano. Abscesso íntegro;
- Estádio IV: Mulheres com abscesso tubo-ovariano roto.

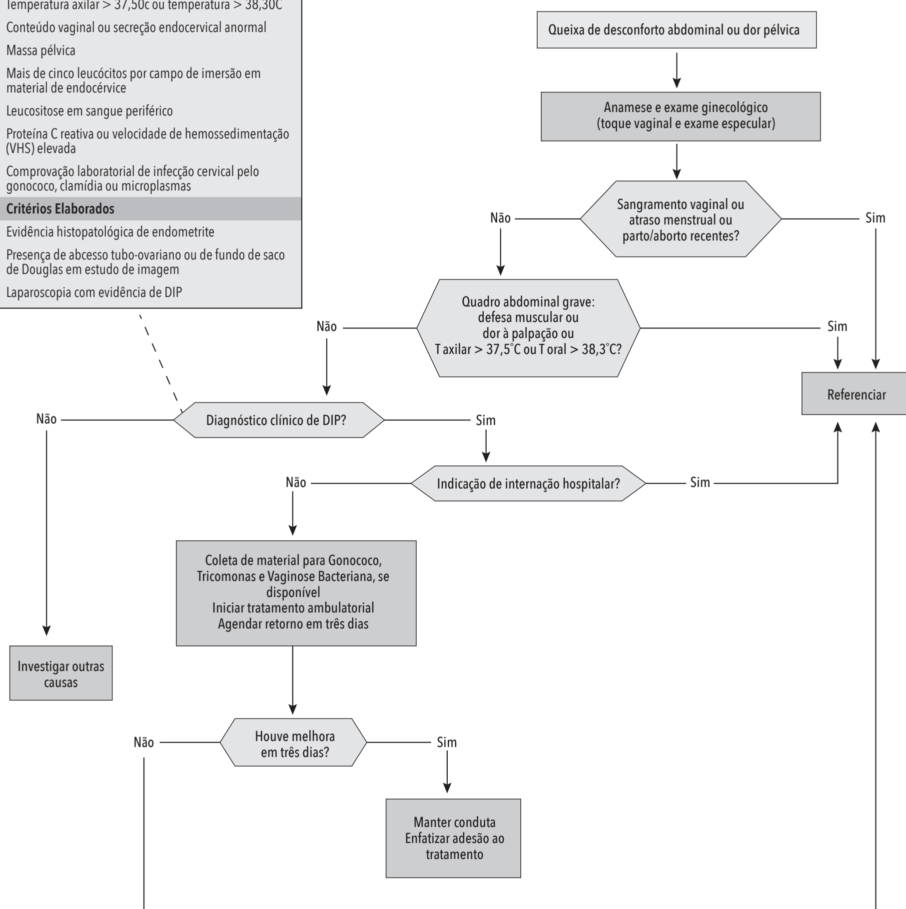


Figura 2. Fluxograma para manejo sindrômico da doença inflamatória pélvica (DDAHV/SVS/MS[6]).

TRATAMENTO

Em mulheres jovens, sexualmente ativas, sem atraso menstrual, próximas ao final do ciclo menstrual, com história negativa para uso de métodos de barreira, com multiplicidade de parceiros e/ou com DIP prévia, que apresentem queixa de desconforto ou dor pélvica, e preenchendo os critérios descritos, deve-se iniciar imediatamente o tratamento antimicrobiano, pois um retardo em dias desde o início dos sintomas ao tratamento até poderá acarretar danos irreversíveis no seu sistema reprodutor[3,6,7,12].

É importante uma explicação detalhada dando ênfase nas implicações ao longo prazo para a saúde da mulher e seu parceiro, incluindo[2,12]:

- A fertilidade geralmente é conservada em mulheres com primeiro episódio, que recebem terapia antimicrobiana adequada[2,7,12];

- O risco de comprometer a fertilidade duplica a cada novo episódio e é maior em quadros mais graves[2,7,12];

- A DIP aumenta o risco relativo de uma gravidez ectópica posterior, mas o risco absoluto de gravidez ectópica permanece abaixo de 1%[2,7,12];

- A dor pélvica crônica com sinais ou sintomas de DIP recorrente possuem forte associação (OR: 2,84; IC95%: 1,07-7,54)[2,7].

Os esquemas terapêuticos devem visar aos germes mais comumente envolvidos e deverão ser eficazes contra *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia tracomatis* e os anaeróbios, especialmente, o Bacteroides fragilis (que também podem causar lesão tubária), mesmo que estes germes não tenham sido identificados nos exames laboratoriais[3]. A vaginose bacteriana, frequentemente associada à DIP, bactérias gram negativas, bactérias facultativas e estreptococos também devem ser contemplados no tratamento[2,3,12].

Ao selecionar um esquema terapêutico deve-se também considerar a disponibilidade, o custo, gravidade da doença, aceitação e adesão pela paciente, e susceptibilidade antimicrobiana[2,3,12].

Objetivos do tratamento

Os objetivos do tratamento variam de acordo com o estádio clínico que ela seja identificada, quanto menor melhor o prognóstico[17].

- Estádio I: Cura da infecção;

- Estádio II: Preservação da função tubária;

- Estádio III: Preservação da função ovariana;

- Estádio IV: Preservação da vida da paciente.

Tabela 1. Correlação do estadiamento da doença inflamatória pélvica e objetivos do tratamento (I-IDSOG-USA)[17].

Estádio	Descrição do acometimento	Objetivo do tratamento
1	Endometrite e salpingite aguda sem peritonite	Cura da infecção
2	Salpingite e peritonite	Preservação da função tubária
3	Salpingite aguda com oclusão tubária ou comprometimento tubo-ovariano. Abscesso íntegro	Preservação da função ovariana
4	Abscesso tubo-ovariano roto	Preservação da vida

TRATAMENTO AMBULATORIAL

O tratamento ambulatorial aplica-se a mulheres que apresentam quadro clínico leve e que não apresentam critérios para tratamento hospitalar[3,12].

Estádio I

Medidas Gerais
Repouso, abstinência sexual, retirado do DIU se inserção recente, tratamento sintomático (analgesia, antitérmicos e anti-inflamatórios não hormonais)[2,3,12].

Antibiticoterapia
1ª opção: Ceftriaxona 250mg, intramuscular (IM), dose única; mais Doxiciclina 100mg, 1 comprimido via oral (VO), 2 vezes por dia, durante 14 dias; com ou sem Metronidazol 250mg, 2 comprimidos, VO, 2 vezes por dia, durante 14 dias[2,3,6,12];
2ª opção: Cefotaxima 500mg, IM, em dose única; mais Doxiciclina 100mg, 1 comprimido VO, 2 vezes por dia, durante 14 dias; com ou sem Metronidazol 250mg, 2 comprimidos, VO, 2 vezes por dia, durante 14 dias[2,3,12];
3ª opção: Ciprofloxacina 500mg OU Ofloxacino 400mg; 2 vezes ao dia; OU Levofloxacino 500mg ao dia, VO, durante 14 dias; mais Doxiciclina 100mg, VO, duas vezes ao dia durante 14 dias; com ou sem Metronidazol 250mg, 2 comprimidos, VO, 2 vezes por dia, durante 14 dias [3,12];
4ª opção: Ceftriaxona 250mg, IM, dose única; mais Azitromicina 1g, VO, 1 vez por semana durante 2 semanas; com ou sem Metronidazol 250mg, 2 comprimidos, VO, 2 vezes por dia, durante 14 dias[3].

O uso metronidazol oral pode ser mais eficaz no tratamento da VB, que frequentemente está associada à DIP[2,3,12].

O uso de ceftriaxona IM duplicada (500mg) tem sido recomendada para prevenção de recidiva no *guideline* europeu[12], mas ainda não há consenso.

Reavaliar paciente após 72 horas do início do tratamento para avaliar evolução do quadro.

TRATAMENTO HOSPITALAR

O tratamento hospitalar é recomendado quando há sinais de peritonite, abscesso tubo-ovariano roto, incerteza da gravidade do diagnóstico, imunodepressão, intolerância ou incapacidade de adesão ao tratamento por via oral (VO), ou, ainda, fracasso deste[3,12].

Estádio II
Medidas Gerais (idem estádio I)

Antibioticoterapia
1ª opção: Cefoxitina 2g, intravenosa (IV), de 12/12 horas; mais Doxiciclina 100mg, VO, duas vezes ao dia durante 14 dias[2,3,12];
2ª opção: Clindamicina 900mg, IV, de 8/8h; mais Gentamicina 60-80mg, IV/IM, de 8/8 horas[2,3,12];
3ª opção: Ampicilina/Sulbactan 3g, IV, de 6/6 horas; mais Doxiciclina 100mg, IV, de 12/12 horas[1,3];

Antibioticoterapia intravenosa deve ser mantida por 24-48 horas, dependendo da melhora do quadro clínico. Em seguida, iniciar esquema ambulatorial até completar 14 dias com Clindamicina 450mg, VO, quatro vezes ao dia, ou Doxiciclina 100mg, ou Ofloxacina 400mg, ou Ciprofloxacina 500mg e Metronidazol 250mg, VO, 2 comprimidos duas vezes ao dia[2,3,12]. O uso de ceftriaxona não está respaldado pelos dados atuais[3,6,12].

Estádio III
Medidas Gerais (idem estádio I)

Antibioticoterapia (idem esquema do estádio II)

Antibioticoterapia intravenosa deve ser mantida por 48-72 horas, dependendo da melhora do quadro clínico. Em seguida, iniciar esquema ambulatorial até completar 14 dias com Clindamicina 450mg, VO, de 6/6 horas, ou Doxiciclina 100mg ou Ofloxacina 400mg ou Ciprofloxacina 500mg e Metronidazol 400mg, VO, duas vezes por dia[2,3,12].

Estádio IV
Realizar esquema de antibioticoterapia do estádio II e fazer a cirurgia com paciente estabilizada[2,3,12,17].

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Indica-se tratamento cirúrgico em qualquer estádio em caso de[3,12]:

- Falha do tratamento clínico;
- Presença de massa pélvica que persiste ou aumenta, apesar do tratamento clínico;
- Suspeita de ruptura de abscesso tubo-ovariano;
- Hemoperitôneo;
- Abscesso do fundo de saco de Douglas.

ACOMPANHAMENTO

Aconselhar e orientar, oferecendo sorologias para sífilis, hepatites B e C, e vírus da imunodeficiência humana (HIV)[3,6,12]. Notificar e fazer acompanhamento por até seis meses após tratamento, podendo repetir testes para clamídia ou gonococo[3,6,12].

Encorajar a paciente a comunicar sobre sua doença a todas as pessoas com as quais manteve contato sexual durante os últimos dois me-

ses para que possam fazer tratamento com Azitromicina 1g, VO, dose única, mais Ciprofloxacino 500mg ou Ofloxacina 400mg, VO, dose única[3,6,12].

PORTADORAS DE HIV

As pacientes portadoras do HIV, quando submetidas aos esquemas parenterais referidos, respondem da mesma fora que as pacientes HIV-negativas[3]. Entretanto, podem apresentar sintomas mais severos e são mais propensas a apresentar quadros que indiquem a necessidade de tratamento cirúrgico[3,6].

CONCLUSÃO

As formas de prevenção de DST são bem conhecidas. Elas incluem a abstinência, a redução do número de parceiros e o uso correto e consistente de preservativos[1]. Há um consenso geral que os esforços para impedir a DIP devem enfatizar a prevenção primária ou a detecção precoce das infecções do trato genital inferior[1].

As taxas de infecção pélvica podem ser reduzidas no futuro como resultado da crescente disponibilidade de testes sensíveis de amplificação de ácido nucleico para clamídia e gonococo, do aumento da consciência pública sobre os riscos dessas DST e o uso precoce de antimicrobianos eficazes, mas as evidências para este declínio na incidência é atualmente incompleta[5]. Scholes *et al* mostraram que a estratégia de rastrear, identificar e tratar mulheres com risco aumentado de infecção cervical por clamídia pode reduzir a incidência de DIP[18]. A Força Tarefa do Serviço de Prevenção Americano (US Preventative Services Task Force) recomenda rastreamento para *Chlamydia* em mulheres sexualmente ativas com 25 anos ou menos, assim como de alto risco (múltiplos parceiros sexuais e/ou história de DST anterior) com mais de 25 anos[1]. Finalmente, parceiros de mulheres com DIP devem ser examinados e tratados para infecção por gonococo e clamídia independentemente dos germes identificados na paciente com DIP, pois esses comumente são assintomáticos, mas ainda assim podem estar infectados[1].

Referências

1. Soper DE. Pelvic inflammatory disease. Obstet & Gynecol 2010116(2):419-28.
2. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of Acute Pelvic Inflammatory Disease. RCOG Green-top Guideline 2008; 32:1-11.
3. Workowski KA, Bolan GA. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines: Pelvic Inflammatory Disease. CDC/MMWR Recomm Rep 2015; 64 (Nº RR-3): 78-82.
4. World Health Organization. Sexually Transmitted and Other Reproductive Tract Infections. A guide to essential practice. 2005.
5. Ross J. Pelvic Inflammatory Disease. Medicine 2010;38(5):255-9.
6. Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de IST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT): atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis (IST). Brasília: Ministério

da Saúde, 2015(1ª Edição):58-63.
7. Peipert JF, Madden T. Long-term complications of pelvic inflammatory disease. UpToDate 2015 Sep.
8. Levgur M, Duvivier R. Pelvic inflammatory disease after tubal sterilization: a review. Obstet Gynecol Surv 2000 Jan; 55(1):41-50.
9. Low N, Broutet N, Adu-Sarkodie Y, Barton P, Hossain M, Hawkes S. Global control of sexually transmitted infections. Lancet 2006;2;368(9551):2001-16.
10. Sutton MY, Sternberg M, Zaidi A, St Louis ME, Markowitz LE. Trends in pelvic inflammatory disease hospital discharges and ambulatory visits, United States 1985-2001. Sex Transm Dis 2005;32:778-84.
11. Romero R, Espinoza J, Mazor M. Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in vitro fertilization? Fertil Steril 2004 Oct; 82(4):799-804.
12. Ross J, Judlin P, Nilas L. 2012 European Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease. Int J of STD&AIDS 2014; 25(1):1-7.
13. Meirik O. Intrauterine devices – upper and lower genital tract infections. Contraception 2007 Jun; 75(6 Suppl):S41-7.
14. Viberga I, Odlind V, Lazdane G, et al. Microbiology profile in women with pelvic inflammatory disease in relation to IUD use. Infect Dis Obstet Gynecol 2005;13:183–90.
15. Grimes DA. Intrauterine device and upper-genital-tract infection. Lancet 2000;356(9234):1013–19.
16. Masters T, Everett S. Intrauterine barrier contraception (a practical review of recent developments). Cur Obstet Gynaecol 2005; 15:31-7.
17. Hemsel DL, Ledger WJ, Martens M, Monif GRG, Osborne NG. Concerns Regarding the Center for Disease Control's Published Guidelines for Pelvic Inflammatory Disease. Clin Infect Dis 2001 Jan;32(1):103-7.
18. Scholes D, Stergachis A, Heidrich FE, Andrilla H, Holmes KK, Stamm WE. Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection. N Engl J Med 1996 May; 334(21)1362-6.



12 MIOMA UTERINO

Jean Pierre Barguil Brasileiro
Joaquim Roberto Costa Lopes
Vinícius Medina Lopes

Evidências sugerem que esse tumor é uma das principais causas de infertilidade em número relativamente pequeno de mulheres. E que a miomectomia só deve ser considerada após uma avaliação completa

12 Mioma uterino

Jean Pierre Barguil Brasileiro
Joaquim Roberto Costa Lopes
Vinícius Medina Lopes

Miomas uterinos estão entre as entidades mais frequentes na prática ginecológica. São tumores sólidos formados principalmente por músculo liso, ocorrendo em 20% a 40% das mulheres em idade fértil[1]. São mais frequentes na raça negra (2-3 vezes maior que em mulheres brancas)[2,3] e na maioria dos casos são assintomáticos. Geralmente são múltiplos e considerados como a causa mais comum de aumento de volume uterino não grávido. Os miomas uterinos são a quinta principal causa de internações hospitalares por doenças ginecológicas, não relacionadas à gravidez, em mulheres com idade de 15 a 44 anos[4].

A miomatose uterina é a principal indicação de histerectomia nos Estados Unidos. É, ainda, causa de significativa morbidade por apresentar sangramento uterino anormal, desconforto pélvico e problemas reprodutivos[5].

O objetivo deste capítulo é descrever as repercussões clínicas da miomatose e os métodos atuais para o seu manejo.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E ETIOPATOGÊNICOS

Mioma é o tumor mais comum do trato genital feminino. Sua etiologia é desconhecida. Estudos mostram que ele origina-se de alterações genéticas em uma única célula miometrial e, portanto, muitas vezes é descrito como monoclonal [6,7].

Sabe-se que os estrógenos podem estimular o desenvolvimento e crescimento do mioma, mas ele também pode crescer quando os níveis estrogênicos são baixos, possivelmente porque os andrógenos ovarianos e adrenais são convertidos em estrógenos pela atividade da aromatase dentro das células do mioma. A progesterona e fatores de crescimento locais também podem estimular o seu crescimento [8-11].

Muitos fatores de risco contribuem para o aparecimento de miomas uterinos[12]. A prevalência de miomas com relação à idade é avaliada em estudos epidemiológicos.

Mulheres na quinta década apresentam elevada frequência de mioma uterino quando avaliada a peça cirúrgica. Entretanto[12] esta estatística está mais relacionada a uma ampliação das indicações da cirurgia que ao aumento real da doença nesta faixa etária[13]. Por outro lado, mulheres na pós-menopausa têm um risco reduzido em 90% para o desenvolvimento dos miomas[13], especialmente daqueles que necessitam de cirurgia[12]. O mais frequente é observar-se uma diminuição no tamanho e número de miomas[13]. Um estudo que examinou úteros seccionados em intervalos de 2mm observou semelhante prevalência de miomas em pacientes pré e pós-menopausa (74% e 84%, respectivamen-

te), mas observou miomas menores em úteros na pós-menopausa[12]. A paridade tem sido discutida como um fator para o desenvolvimento de miomas, com as nulíparas tendo um maior risco de miomas do que as multíparas[12,13]. A terapia hormonal exógena também tem sido avaliada para o risco de leiomioma. O papel de contraceptivos orais na patogênese do leiomioma uterino é incerto, e alguns estudos sugerem um risco aumentado, enquanto outros não notaram qualquer modificação[5,6]. Terapia de reposição hormonal (TRH) foi analisada, e a terapia com estrogênio isolado é associada ao aumento na internação e de cirurgia para leiomioma[12,13].

O aumento do índice de massa corporal (IMC) está associado com risco aumentado para leiomioma uterino[12,13]. O *Nurses' Health Study II (NHSII)* mostrou aumento do risco de leiomiomas com o aumento do IMC[14]. Embora mais de 95% das mulheres na NHSII fossem brancas, resultados semelhantes foram obtidos no *Black Women's Health Study*[15]. A etnia é outro fator importante no desenvolvimento dos miomas, independente do IMC. Vários estudos têm demonstrado aumento na prevalência, tamanho e menor idade do desenvolvimento do mioma em mulheres afro-americanas em comparação com mulheres brancas[12,13]. Finalmente, vários estudos associam o tabagismo a uma diminuição do risco de leiomiomas, mas essa relação não existe em estudos de ex-fumantes[12,13,14,16].

CLASSIFICAÇÃO

Miomas são classificados por sua localização no útero.

A - Quanto à localização da sua porção uterina:
- Cervical
- Ístmico
- Corporal

B - Quanto à localização com as camadas uterinas:
- Submucoso: desenvolve a partir de células miometriais abaixo do endométrio, projetando-se na cavidade uterina e deslocando ou distorcendo o endométrio. Mioma submucoso parido – quando há crescimento do seu pedículo e ultrapassa o orifício interno cervical. Divide-se em Grau 0 - 100% submucoso, Grau I - sua maior porção (>50%) é submucosa, Grau II - sua maior porção (>50%) é intramural.
- Intramural: confinado ao miométrio, no entanto, pode crescer e distorcer a cavidade uterina.
- Subseroso: projeta-se para superfície peritoneal do útero, podendo ser também pediculado. Quando se projeta para os folhetos do ligamento largo é denominado intraligamentar.

C- Outros:
- Mioma parasito pós-cirúrgico e por contiguidade.

QUADRO CLÍNICO

A maioria dos miomas não causa sintomas. Estima-se que 20% a 50% das mulheres com um ou mais miomas apresentam algum sintoma e, destas, 63% têm múltiplos sintomas. A localização do mioma é o fator mais importante para determinar qual sintoma ele pode produzir, mas o tamanho, número e a presença de degeneração também estão relacio-

nados com quadro clínico.

A depender do número, tamanho e localização do mioma, pode haver sinais e sintomas: dor, sangramento, sinais compressivos e dificuldades reprodutivas.

O sangramento uterino anormal é o sintoma mais frequente e normalmente se manifesta como menorragia e hipermenorreia. Sangramentos como sinusiorragia e metrorragia estão mais associados à patologia endometrial. Em decorrência do sangramento excessivo, as pacientes podem perder dias de trabalho, apresentar anemia e muitas relatam exclusão social durante o período menstrual. Os miomas submucosos, mesmo pequenos, provocam sangramento anormal por localizarem-se dentro da cavidade uterina. Os intramurais podem provocar metrorragia por aumento da congestão miometrial, aumento do tamanho uterino e alteração na angiogênese.[17]

A dor pélvica ou sensação de peso estão associadas com miomas volumosos que podem ser palpados no exame físico. Os miomas maiores podem provocar compressão dos ureteres ocasionando hidronefrose, compressão da bexiga levando ao aumento da frequência urinária e do retossigmoide levando a constipação e tenesmo.

A dor aguda pode representar a torção de um mioma pediculado, degeneração ou dilatação cervical provocada por um mioma submucoso parido. Miomas intraligamentares, de incidência pouco habitual, podem estar associados a dor unilateral ou dor do nervo ciático.

O leiomiossarcoma é raro, sendo relatado em apenas 0,2% dos estudos anatomopatológicos e pode estar associado a um "crescimento rápido" do mioma. Contudo, em um estudo no qual 371 pacientes foram submetidas a miomectomia ou histerectomia por crescimento rápido do mioma, houve somente um caso de sarcoma (0,27%), mostrando que não seria um fator de risco relevante[18]. Este diagnóstico deve ser suspeitado em pacientes na pós-menopausa com massa pélvica, dor abdominal e com sangramento vaginal.

MIOMA E INFERTILIDADE

Os miomas podem ser encontrados em 5% a 10% das mulheres com infertilidade. Mas, quando excluídas outras causas, verifica-se que somente 2% a 3 % dos casos podem ser atribuídos aos miomas[19].

Há vários mecanismos pelos quais os miomas podem afetar adversamente a fertilidade. Entre eles citam-se:

1- Deslocamento do colo do útero reduzindo a exposição ao espermatozoide;

2- Alargamento ou deformação da cavidade uterina interferindo com a espermomigração;

3- Obstrução proximal das trompas de Falópio;

4- Alterações da anatomia tubo-ovariana, interferindo na captura do óvulo;

5- Aumento da contratilidade uterina prejudicando a espermomigração, o transporte dos embriões ou sua nidação;

6- Distorção do endométrio impedin-

do a implantação devido a atrofia ou a ectasia venosa;

7- Prejuízo do fluxo sanguíneo endometrial com reação inflamatória do endométrio e/ou secreção de substâncias vasoativas dificultando a nidação[17,20].

O efeito dos miomas na reprodução assistida é um assunto muito estudado e ainda sem algumas respostas. Aparentemente miomas subserosos não afetam os resultados da Fertilização in Vitro (FIV) principalmente se não ultrapassarem 5 a 7 cm. Os miomas intramurais que não abaulam o endométrio e com menos de 5 cm também não afetam significativamente os resultados. Miomas intramurais, independente do tamanho e número, não alteram as taxas de implantação[21]. Miomas submucosos diminuem a taxa de gravidez e devem ser retirados antes da FIV[20,22,23].

MIOMA E GRAVIDEZ

Estima-se que 1,4% a 8,6% das gestações cursam com miomatose. O crescimento dos miomas na gravidez pode ocorrer no primeiro trimestre, mas, na maioria dos casos, não há modificação do tamanho[24]. Os miomas estão associados com algumas complicações obstétricas, como aborto, parto prematuro (15% a 20%), crescimento intrauterino restrito (10%) e apresentação fetal anômala (20%). Os miomas localizados próximos à placenta estão associados a sangramento e descolamento prematuro da placenta[25]. Os miomas podem ocasionar dor durante a gestação, a qual pode estar associada a isquemia e necrose (degeneração vermelha) ou torção de mioma subseroso pediculado.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de toda patologia inicia-se com história clínica e exame físico. O exame ginecológico bimanual é o primeiro instrumento na identificação de que uma paciente pode ter mioma uterino.

Para confirmação diagnóstica, utilizam-se os exames complementares de imagem, como a ultrassonografia (USG) via transvaginal, a histerossonografia, a histerossalpingografia e a ressonância nuclear magnética (RNM).

A USG via transvaginal é o principal. Trata-se de um método diagnóstico de aplicação relativamente simples e com excelente relação custo-benefício. Permite mapeamento do útero com definição do número, posição e dimensão de cada mioma.

Através da imagem ultrassonográfica, o mioma apresenta-se como uma nodulação hipoecogênica. Pode ocorrer calcificação, principalmente em mulheres de mais idade, frequentemente aparecendo como áreas focais de aumento da ecogenicidade com sombras ou como orla ecogênica curvilínea. A degeneração e a necrose produzem áreas de diminuição da ecogenicidade ou aparecimento de áreas císticas dentro do mioma. Isto tende a ocorrer mais comumente durante gestação e está associada com dor.

A USG com dopplerfluxometria e a RNM com contraste avaliam a hipervascularização do mioma, fator que pode predizer o seu crescimento.

Os miomas subserosos, principalmente os pediculados, podem simu-

lar massas anexiais e o uso unicamente da ultrassonografia transvaginal pode falhar no diagnóstico devido à limitação do campo de visão. A complementação do exame via abdominal estará indicada nesta situação ou quando o volume uterino encontra-se aumentado, estendendo-se além da pelve.

Os miomas submucosos podem invadir o endométrio distorcendo a cavidade com graus variáveis de extensão intracavitária. A histerossonografia é muito útil para determinar a localização exata e a relação do mioma com o endométrio, a extensão intracavitária e sua potencial ressecabilidade, além de realizar diagnóstico diferencial com outras lesões endometriais.

A histerossonografia consiste na realização de USG transvaginal após infusão de solução salina ou de água destilada dentro da cavidade uterina, com objetivo de aumentar a definição da imagem. A histerossonografia foi tão efetiva em diagnosticar mioma submucoso quanto a histeroscopia, com capacidade adicional em avaliar a parede uterina, que contém o componente intramural do mioma submucoso, localização de outros miomas além de avaliar os anexos. Em um estudo, a histerossonografia apresentou mesma sensibilidade e especificidade da histeroscopia diagnóstica, mas esses exames são relativamente invasivos (100%)[26].

Pela histerossalpingografia (HSG), o mioma submucoso confere falha de enchimento, porém sem capacidade de diagnóstico diferencial com pólipos ou sinéquias.

A ressonância nuclear magnética (RNM) é mais sensível que a USG para detectar e determinar a localização anatômica dos miomas. É um método caro e o custo-benefício não justifica seu uso rotineiro. Muitos miomas apresentam áreas de atenuação acústica ou sombras sem massa distinta, tornando difícil fazer a estimativa do tamanho utilizando apenas a USG. A RNM com contraste avalia a vascularização do mioma, sendo útil na seleção de pacientes para uso de análogos prévio à cirurgia, embolização de mioma(s), miomatose múltipla e na suspeita de leiomiossarcoma[27]. Um estudo prospectivo avaliou pacientes com degeneração miomatosa e leiomiossarcomas. Foram submetidas à RM com contraste e a dosagem de desidrogenase lática (DHL). Após 60 segundos da injeção do contraste, ele era detectado nos 10 casos de leiomiossarcoma e ausente em 28 dos 32 casos de degeneração. A DHL estava elevada em todos os casos de leiomiossarcomas. Os autores sugerem que a realização de ambos os métodos auxilia no diagnóstico diferencial[28].

TRATAMENTO

Métodos de tratamento dos miomas variam com base na localização, tamanho e sintomas de apresentação. Mulheres com miomatose assintomática não necessitam tratamento, apenas acompanhamento e exame ginecológico de rotina, exceto aquelas com miomas muito volumosos ou que provoquem compressão ureteral[29,30].

O tratamento das pacientes com miomas sintomáticos deve ser individualizado, levando-se em consideração a idade da paciente (proximidade da menopausa), o desejo de gestação, os sintomas provocados, o tamanho e a localização dos mes-

mos[31]. O objetivo do tratamento clínico é o alívio dos sintomas. Como a maioria das pacientes com miomatose torna-se assintomática após a menopausa, o tratamento medicamentoso pode tornar os sintomas aceitáveis até a chegada da menopausa, evitando-se os riscos associados aos tratamentos cirúrgicos[32].

O tratamento do mioma divide-se em: expectante, clínico e cirúrgico (conservador, radical)[33].

EXPECTANTE

A conduta expectante é cada vez mais reconhecida como um caminho razoável para as mulheres assintomáticas com pequenos e grandes miomas.

Mesmo mioma de crescimento rápido assintomático não deve ser removido rotineiramente porque o risco de um leiomiossarcoma é pequeno (em torno de 0,23 % dos casos)[34,35.]

TRATAMENTO CLÍNICO

O tratamento clínico é utilizado para pacientes sintomáticas com o intuito de melhorar o sangramento e a dor. Pode, ainda, ser utilizado para preparar a paciente para cirurgia bem como evitar o tratamento cirúrgico.

Os anti-inflamatórios não esteroidais não se mostraram eficientes para diminuir o sangramento em pacientes com miomatose uterina[36]. Os anticoncepcionais orais são eficazes para correção da menorragia porém não tratam o mioma[37]. Os progestágenos isolados, como o acetato de medroxiprogesterona 150mg trimestral e os derivados da 19-norprogesterona podem melhorar a menometrorragia, porém não diminuem o tamanho dos miomas e há evidências que podem, inclusive, aumentá-lo[37]. O mifepristone (RU 486) é um esteroide sintético antagonista dos progestágenos que reduz o volume uterino total, porém, não é comercializado no Brasil.

O dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel pode ser utilizado com o intuito de diminuir o sangramento vaginal. As pacientes selecionadas devem ter útero menor do que 12 semanas de gestação e cavidade uterina normal[36].

Os agonistas de GnRh são eficientes para diminuir o sangramento, volume uterino e tamanho do miomas. Porém, os efeitos adversos impedem que sejam utilizados a longo prazo[36,38.] A principal forma de ação é a redução dos níveis séricos do estrogênio e da progesterona. Parece ocorrer uma diminuição do fluxo sanguíneo para o mioma, degeneração e necrose, diminuição do número e tamanho das células do leiomioma e redução da matriz extracelular[36,38.] Os principais efeitos colaterais são fogachos, secura vaginal, cefaleia, labilidade emocional, insônia, mialgia e diminuição da libido. O hipoestrogenismo induzido por mais de seis meses leva à perda de densidade óssea[36]. Seu uso clínico para miomatose consiste no preparo cirúrgico, permitindo a diminuição do tamanho de miomas volumosos e a recuperação do hematócrito e hemoglobina pela amenorreia que provoca em mulheres anêmicas[37,38].

Agonista de GnRH no pré-operatório pode aumentar a dificuldade técnica da miomectomia por ocultar o plano adequado de dissecção.

Muitos serviços utilizam três meses de análogos e no 4º/5º mês faz-se a cirurgia – melhora o plano de dissecção sem aumentar o volume do mioma.

Em um estudo randomizado envolvendo tratamento pré-cirúrgico, com análogos de GnRH, o tratamento aumentou significativamente o tempo cirúrgico e não tinha nenhum efeito sobre a perda de sangue, febre no pós-operatório, tempo de permanência hospitalar e taxa de gravidez[39].

Podemos ter aumento da probabilidade de miomas recorrentes ou sua persistência com o uso de análogos de GnRH no pré-operatório – pequenos miomas podem tornar-se imperceptíveis durante ato cirúrgico e, após passar efeito da medicação, ocorre o reaparecimento pelo aumento do seu volume[40].

Não há um consenso dos especialistas sobre a utilização clínica do análogo do GnRH antes da miomectomia histeroscópica.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

O tratamento tradicional no passado para os miomas sempre foi o cirúrgico, predominantemente a histerectomia nas pacientes com prole constituída.

Cerca de 175 mil histerectomias e 20 mil miomectomias são realizados para o tratamento dos miomas nos Estados Unidos a cada ano[41, 42]. O tratamento envolve um custo elevado para o sistema de saúde e preocupação quanto à saúde pública.

Atualmente, não se justifica que a histerectomia seja o procedimento mais utilizado para o tratamento dos miomas. Tornou-se claro que um número crescente de mulheres se beneficiariam de cirurgias conservadoras com bons resultados e menor morbidade. Cabe ao ginecologista não só conhecer como oferecer estes procedimentos diante da crescente demanda para o tratamento minimamente invasivo dos miomas.

Os sintomas associados aos miomas incluem:

- pressão e dor pélvica
- aumento da frequência urinária
- sangramento uterino anormal
- infertilidade

Várias justificativas para o tratamento conservador:

- desejo de manter a fertilidade
- medo de cirurgia de grande porte
- manter o útero por razões psicológicas
- menor custo
- menor tempo de internação
- retorno precoce as atividades

O tratamento cirúrgico dos miomas divide-se em:

- Conservador (miomectomia)
- Radical (histerectomia).

TRATAMENTO CIRÚRGICO CONSERVADOR

Miomectomia

Miomectomia uterina ou remoção uterina dos miomas é a primeira abordagem cirúrgica na tentativa de conservar o útero.

A abordagem é variável e depende da localização dos miomas. Miomas submucosos devem ser, preferencialmente, abordados por via vaginal através da video-histeroscopia, ao passo que outros (intramurais e subserosos) geralmente exigem uma abordagem abdominal: laparotômica ou laparoscópica.

Miomectomia histeroscópica

Esta técnica é indicada quando o mioma é totalmente intracavitário ou predominantemente no interior da cavidade endometrial.

Esta abordagem oferece grandes vantagens sobre as outras. Ela é minimamente invasiva e não necessita de incisões. O acesso à cavidade é obtido através da dilatação do colo e a inserção do histeroscópio. A segunda vantagem é a ausência de incisões na parte externa do útero, evitando, assim, a probabilidade de aderência pélvica após ressecção.

Podem ser removidos com tesoura histeroscópica, técnica eletrocirúrgica monopolar ou bipolar, morcelamento ou laser. Utilizamos, com mais frequência, a eletrocirurgia monopolar e bipolar.

O meio de distensão vai depender do tipo de energia que está sendo utilizada. Para a monopolar, a solução eletrolítica de baixa viscosidade (glicina, manitol) é o ideal. Para a energia bipolar, podemos fazer uso do soro fisiológico ou soluções de ringer lactato[43].

Vários problemas podem resultar da absorção excessiva desses meios de distensão.

A hiponatremia e edema cerebral podem ocorrer com o uso de soluções eletrolíticas de baixa viscosidade. Soluções isotônicas não causam estes problemas, mas podem produzir excesso de fluido pulmonar e causarem edema pulmonar.

A miomectomia por video-histeroscopia significa sempre um desafio técnico exigindo uma curva de aprendizado maior. As complicações incluem perfuração uterina, hemorragia, sobrecarga hídrica e hiponatremia (quando o meio de distensão não salino é usado) e infecção.

No pós-operatório, existe o risco de aderências intrauterinas que dependem do tamanho e número dos miomas e, ainda, da lesão endometrial provocada durante o ato cirúrgico. As medidas comumente usadas para diminuir o risco de aderências pós-operatórias incluem tratamento com altas doses de estrogênio para promover a proliferação do endométrio e *second look* para lise de sinéquias porventura existentes. No entanto, nenhuma dessas técnicas foi avaliada com rigor.

Sangramento uterino anormal e infertilidade são os principais sintomas do mioma submucoso. Quando o mioma causa menorragia, a ressecção histeroscópica soluciona com sucesso a maioria dos casos.

Não foram realizados ensaios randomizados destinados a avaliar a fertilidade após a miomectomia histeroscópica. Em um pequeno estudo de corte prospectivo, 72% das mulheres com infertilidade primária conceberam dentro de quatro anos após a cirurgia e a taxa de aborto foi de 26%, em comparação com 62% de mulheres com um aborto anterior à miomectomia histeroscópica[44].

Hoje é consenso que a cirurgia de escolha para o mioma submucoso é a video-histeroscopia.

Miomectomia abdominal

Miomectomia abdominal é a abordagem cirúrgica mais comum para conservar o útero na presença de miomas. A abordagem se encaixa den-

tro da capacidade da maioria dos cirurgiões ginecológicos e, portanto, tem mantido um elevado grau de popularidade, apesar do advento de várias alternativas. A miomectomia abdominal permanece o tratamento conservador cirúrgico de escolha quando miomas volumosos estão presentes (>10 cm), numerosos miomas devem ser removidos ou quando a patologia concomitante que envolve uma grande cirurgia é encontrada.

A técnica da miomectomia abdominal envolve uma incisão abdominal que facilita o acesso ao útero e a tumores. A incisão mediana pode ser necessária para miomas muito grandes, mas uma abordagem transversal frequentemente é satisfatória. Minilaparotomia pode ser tentada e utilizada se o útero miomatoso não é aderente às estruturas vizinhas, e possam os miomas ser mobilizados e apresentados através da incisão abdominal.

Várias técnicas de miomectomia abdominal têm sido aplicadas eficazmente para reduzir a perda sanguínea intraoperatória durante miomectomia abdominal. Conseguir uma hemostasia relativa antes da incisão uterina é uma parte vital deste procedimento, e pode ser alcançada de diversas maneiras.

O uso da vasopressina, injetado no local da incisão[45, 46].

Esta técnica muitas vezes proporciona redução significativa da perda de sangue durante o procedimento. As desvantagens incluem a lesão inadvertida de um grande vaso sanguíneo e possíveis efeitos adversos sistêmicos da droga.

Outra abordagem é a utilização de um torniquete em torno do segmento inferior uterino (istmo), que pode ser colocado após a criação de janelas no ligamento largo bilateralmente e lateral aos vasos uterinos. Embora eficaz, essa técnica tem se mostrado inferior à vasopressina para a redução da perda de sangue[47]. Uma terceira técnica é apertar o paramétrio diretamente com uma pinça atraumática, similar à que é usada para apreender o intestino durante a cirurgia intestinal. Grampos podem ser colocados embaixo do tecido paracervical para ocluir a artéria uterina e no ligamento infundíbulo pélvico ou ligamento útero-ovariano, para impedir o fluxo desse percurso. Para procedimentos de longa duração, pode ser vantajosa a liberação desses grampos periodicamente para garantir a ausência de trombose nas veias. Embora esta técnica seja utilizada por muitos cirurgiões ginecológicos, as suas vantagens, desvantagens e complicações não foram avaliadas.

Para mioma único a incisão geralmente é feita sobre o tumor. A preferência em sentido transversal ou longitudinal vai depender do cirurgião. Se são múltiplos miomas a serem extirpados na parede anterior ou posterior, uma única incisão central pode ser tentada para retirada dos miomas. A superfície anterior do útero é preferida em relação à posterior, uma forma de minimizar aderências às estruturas anexiais.

A incisão deve ser profunda o suficiente para a visualização do mioma e permitir a delimitação da pseudocápsula do mioma com o miométrio. Depois que o mioma é identificado e apreendido, a sua superfície é dissecada sem miométrio.

O fechamento da parede uterina para miomas intramurais é realizado por sutura em múltiplos planos. Se a cavidade uterina for atingida, o fechamento do endométrio e miométrio adjacente é feito tradicionalmente com pontos separados, mas nenhuma evidência esclarece a melhor abordagem para este ou qualquer outro aspecto do seu fechamento.

Hemostasia e excelente aproximação das bordas devem ser as metas do tratamento adequado. A incidência de aderências é elevada quando a miomectomia requer incisões na parede posterior do útero e é menor quando a superfície anterior do útero é atingida. Aderências na parede posterior uterina tendem a ser mais densa e grave.

Barreiras antiaderenciais para prevenção de aderências pélvicas podem ser utilizadas.

Meios líquidos baseiam-se na hidroflutuação como Dextran (Hyscon®), Icodextrina (Adept®), Ácido Hialurônico (Sepracoat®), porém não têm resultados satisfatórios. Seu uso é dispensável.

Método de barreira sólido como Goro Tex ® (W.L. Gore, Newark, Delaware), Seprafilm (Genzyme, Cambridge, Massachusetts) e Interceed (Gynecare, Somerville, New Jersey) são utilizados para este propósito e resultam em melhor prevenção de aderências quando comparados ao não tratamento em ensaios clínicos randomizados[48,49].

No único ensaio comparativo, a membrana Goro Tex ® superou o Interceed[50].

Goro Tex ® se mostrou superior ao Interceed e ao não tratamento, porém a sua utilização requer o uso de sutura para sua fixação no tecido e nova intervenção cirúrgica para sua retirada, limitando assim sua utilização.

Não há provas substanciais de que o uso de barreiras antiaderenciais aumente a fertilidade, reduza a dor ou diminua a incidência de obstrução intestinal no pós-operatório[51].

Após a miomectomia, o risco de recorrência é substancial, 50% das mulheres mostram um mioma na ultrassonografia transvaginal no prazo de cinco anos[52,53]. A taxa de recorrência sintomática é de 15% a 30% por 10 anos e 10% das mulheres necessitam de tratamento cirúrgico mais tarde[53]. Fatores preditores de recorrência incluem a presença de miomas múltiplos e nuliparidade[54].

Miomectomia laparoscópica

Hoje é uma técnica alternativa minimamente invasiva quando comparada à tradicional miomectomia abdominal.

Apesar dos dados limitados, o tamanho do mioma, localização e número são fatores chave quando se discute os resultados após miomectomia. Infelizmente, esses fatores não são separáveis para uma paciente individual e o cirurgião deve pesar o impacto destes três fatores ao decidir como e quando realizar uma miomectomia.

Dois estudos randomizados não observaram diferenças no tempo de cirurgia e perda de sangue, mas observou-se que a laparoscopia esteve associada, no pós-operatório, a menor dor, menor tempo de internação e uma recuperação mais rápida[55,56]. Em outro estudo, não foi observada diferença significativa nas taxas de gravidez e aborto

espontâneo entre as duas técnicas.

Relatos de casos têm descrito rotura uterina durante a gravidez após a miomectomia laparoscópica. Alguns autores têm especulado que o maior uso de eletrocautério para a hemostasia e as dificuldades técnicas de reconstrução miometrial durante a miomectomia laparoscópica podem predispor a uma maior incidência de rotura subsequente[57, 58].

Embora rara, não existem dados que permitam a comparação da incidência de rotura uterina durante a gravidez após a miomectomia aberta e laparoscópica.

Vários serviços preferem a miomectomia assistida por videolaparoscopia e tem sido defendida como uma forma de reduzir tanto o risco de rotura uterina quanto o tempo cirúrgico[59] e outros por não dominarem a técnica de sutura laparoscópica.

A técnica envolve a excisão laparoscópica dos miomas, seguido por minilaparotomia para facilitar a remoção dos mesmos e sutura segura do miométrio.

Em um estudo multicêntrico em que as pacientes foram randomizadas para miomectomia por laparoscopia ou minilaparotomia, foi observado que a minilaparotomia era mais fácil, mais rápida e associada a menor perda de sangue que a laparoscopia quando os miomas se localizavam em parede anterior, fúndico ou lateral. Quando os miomas se localizavam em parede posterior e ligamento largo, o tempo de cirurgia e perda de sangue foi menor com a laparoscopia. No geral, as pacientes que se submeteram à miomectomia laparoscópica necessitaram de menos analgesia e tiveram menor tempo de internação, mas o pós-operatório, a dor e o tempo de recuperação total entre os dois grupos foram semelhantes[60, 61].

Taxa de gravidez acumulada e nascidos vivos após 12 meses foram semelhantes nos dois grupos, embora as taxas de gravidez e nascido vivo (por ciclo) foram maiores após miomectomia laparoscópica.

LAPAROSCOPIA VERSUS MIOMECTOMIA ABDOMINAL: RESULTADOS

	Miomectomia Abdominal	Miomectomia Laparoscópica
Taxa de gravidez (%)	55.9	53.6
Taxa de aborto (%)	12.1	20
Gravidez em curso	2	3
Gravidez ectópica	0	1
Partos	27	20
Parto a termo (%)	7.4	3.0
Parto vaginal (%)	22.2	35.0
Cesáreas (%)	77.8	65
Rotura uterina	0	0

Dados de Seracchiolli R, Rossi S, Govoni F, et al. Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy. Human Reprod 2000; 15(12): 2663-8.

Embolização dos miomas

Em 1995, Ravina, em Paris, propôs, pela primeira vez, a EAU como tratamento primário da miomatose uterina, após perceber diminuição do mioma em casos nos quais praticava embolização uterina de emergência ou pré-operatória. A técnica é baseada no fato de que, com a obstrução das artérias uterinas, o mioma e o útero tornam-se isquêmicos. Todavia, após alguns dias, pequenas artérias colaterais no ligamento largo, incluindo as provenientes do ovário, se abrem reperfundindo o útero. Porém, ao contrário do miométrio, os miomas não sobrevivem a esse período de isquemia[62].

Com a paciente sob bloqueio anestésico ou sedação associada à anestesia local, um cateter angiográfico é introduzido na artéria femural e guiado até as artérias uterinas, realizando a arteriografia. Pequenas partículas de álcool polivinil (PVA) ou microesferas de silicone são injetadas dentro das artérias. As partículas através da rede vascular atingem o mioma, bloqueando o fluxo sanguíneo e levando à necrose isquêmica.

A candidata ideal para a EAU é uma portadora de miomatose sintomática, na pré-menopausa, com prole constituída, mas, decidida a evitar a cirurgia ou, ainda, aquela paciente que apresenta contraindicação anestésica ou cirúrgica à mesma. O desejo de gestação futura representa uma limitação para a técnica, pois os efeitos sobre a fertilidade ainda não foram suficientemente estudados.

A síndrome pós-embolização ocorre em 15% a 40% dos casos e consiste em mal-estar e febre, que se inicia até a segunda semana após o procedimento, associados à leucocitose, com resolução espontânea no curso de três a cinco dias. Complicações graves são raras e incluem a trombose de outros órgãos da pelve, como bexiga, ovário ou embolia a distância, como a embolia pulmonar. Algumas mulheres, especialmente maiores de 45 anos, podem vir a apresentar falência ovariana.

Miólise

Miólise é um procedimento que envolve a cauterização laparoscópica ou crioablação do mioma. A miólise pode ser feita quando existe o desejo da preservação uterina com a destruição in situ do mioma. Pode ser realizada através da laparoscopia usando a eletrocirurgia (mono ou bipolar), laser ou crioterapia. Atua na destruição do tecido miomatoso ou obliteração da vascularização que irriga o mioma[63,64]. Razões para realização deste procedimento – facilidade e rapidez da cirurgia, pouca preocupação com a hemostasia e rápida recuperação da paciente .

A agulha bipolar é o instrumento mais utilizado para miólise[65]. A mais simples e rápida abordagem é a de coagular ao longo da intersecção mioma/útero até uma ausência do fluxo sanguíneo nesta região. A crioterapia é uma técnica que é usada no lugar da eletrocirurgia e exige uma barreira de proteção aderencial local. Não existem trabalhos comparativos entre as diversas técnicas de miólise.

Todo procedimento apresenta desvantagens – redução do tamanho do útero, risco desconhecido de recor-

rência, aderências – devido processo inflamatório local.

Por não exigir sutura intracorpórea ou extracorpórea, este procedimento é tecnicamente menos exigente do que a miomectomia laparoscópica. No entanto, as implicações a longo prazo para a fertilidade e o risco de rutura uterina em gravidez são desconhecidas. Devido à destruição tecidual localizada, sem reparo, pode haver um risco teórico aumentado de formação de adesão ou rutura uterina durante a gravidez[66].

Ultrassom guiado por Ressonância Nuclear Magnética (RNM)

Nos últimos anos, tem-se estudado a possibilidade de destruição dos miomas como opção terapêutica (miólise) utilizando a energia de radiofrequência, elétrica, crioterapia e/ou laser. Nessas técnicas, há necessidade de colocação de probe dentro do mioma no qual a energia é liberada, seja por laparotomia, laparoscopia ou histeroscopia. O ultrassom guiado por RNM tem a vantagem de não haver necessidade de posicionamento do probe.

A energia por ultrassom guiada e monitorada por RNM é um método não invasivo de miólise. Esta energia pode ser focalizada em ponto determinado criando aumento de temperatura suficiente para desnaturação proteica e morte celular sem dano do tecido adjacente. A RNM permite localização e monitorização precisa do tecido a ser tratado. A vantagem desse procedimento é a baixíssima morbidade e retorno rápido as atividades em um dia. Este procedimento não é recomendado para pacientes com desejo reprodutivo, visto que existe relato de rutura uterina em duas das três pacientes submetidas à miólise por eletrocirurgia que vieram a engravidar[67]. O alto custo do equipamento (RNM) parece ser um fator limitador do seu uso.

Estudo anatomopatológico dos miomas previamente tratados com ultrassom mostrou uma área de necrose três vezes maior que a área tratada. O FDA permite tratamento apenas de 10% do volume do mioma[68]. O procedimento tem duração, por mioma, de 90 a 120 minutos. Neste estudo, após seis meses de *follow up*, foi observada redução de 15% do tamanho do mioma e redução de 40% após 24 meses. Houve redução significativa dos sintomas em 71% das pacientes nos primeiros seis meses e 50% em 12 meses. No total de pacientes, 28% foram submetidas à histerectomia, miomectomia ou embolização das artérias uterinas após tratamento[69].

Não sabemos ainda a efetividade real do tratamento, os custos, a paciente selecionada, o tempo do tratamento e a sua segurança. Vantagem neste procedimento é a possibilidade de redução de cirurgia e retorno precoce às atividades. Maiores estudos são necessários para responder a essas perguntas.

Um critério de exclusão para o tratamento é não ter nenhum órgão importante no espaço pele/mioma, como bexiga e intestino.

Cirurgia conservadora para o sarcoma uterino

A histerectomia é o tratamento de escolha quando leiomiossarco-

ma é encontrado. No entanto, há um pequeno número de mulheres jovens que desejavam manter a fertilidade foi oferecida preservação uterina quando o sarcoma foi encontrado, por acaso, no momento de uma suposta miomectomia e quando não houve evidência de doença residual encontrada no ultrassom pós-operatório, histeroscopia, ressonância magnética nuclear (RMN) da pelve e abdominal, tomografia computadorizada ou radiografia de tórax.

Em uma revisão de dados disponíveis, incluindo os seus próprios casos, Lissoni *et al.* relataram que 27 pacientes com diagnóstico de sarcoma foram seguidos por observação, com um seguimento médio de 42 meses (variação de 11 a 92 meses)[70]. Nove mulheres tiveram cirurgia subsequente, três tiveram evidência de doença residual. Entre as 18 mulheres que foram observadas, apenas uma apresentou recidiva e nove mulheres tiveram gestações que evoluíram a termo.

TRATAMENTO CIRÚRGICO RADICAL

Histerectomia

Às mulheres que apresentam miomas uterinos sintomáticos que afetam suas vidas e que não tenham sido ajudadas por outras terapias, muitas vezes é oferecida, como tratamento, a histerectomia[71,72]. Em uma recente revisão de histerectomia nos Estados Unidos, os miomas foram indicação de 40% das histerectomia abdominais, 17% das vaginais e 29% das laparoscópicas[73].

O Maine Women's Health Study evidenciou que após a histerectomia (35% foram realizadas para miomas) devido a sintomas moderados e graves, 72% das mulheres sentiram-se ''muito melhor'', outros 16% sentiram uma "pequena melhora" e 3% das mulheres sentiram-se piores do que antes da cirurgia[74]. Apenas 3% das pacientes relataram sentimentos negativos sobre si mesmas como mulheres, como resultado de ter tido uma histerectomia. No entanto, no momento do estudo, as alternativas cirúrgicas, como ablação endometrial, histeroscopia com miomectomia, miomectomia laparoscópica ou abdominal, embolização da artéria uterina, ultrassom focalizado por RMN, não foram utilizados ou disponibilizados.

Estes métodos tornaram-se amplamente disponíveis e, provavelmente, a necessidade da histerectomia como tratamento para miomas tende a diminuir. Não existe histerectomia sem a possibilidade de complicações.

Um estudo de 446 mulheres submetidas à histerectomia por sintomas associados ao mioma, mostrou que mulheres submetidas à histerectomia encontraram um risco aumentado de complicações com volume uterino aumentado.

O risco de perda de sangue > 500 ml e a necessidade de transfusão foi maior quando o útero pesava > 500 gr. em comparação com peso uterino de <500 gr[75]. A perda de sangue > 500 ml ocorreu em 53 (26%) das 208 mulheres com o peso do útero <500 gr., 26 (41%) das 63 mulheres com o peso do útero de 500-999gr. e 26 (53%) das 47 mulheres com o peso do útero > 1.000 g. No entanto, quatro lesões vesicais, uma enterotomia, dois abscessos pélvicos e uma obstrução intesti-

nal ocorreram em mulheres com peso uterino de <500gr. e nenhuma dessas complicações ocorreu em mulheres com úteros maiores.

O pré-tratamento com GnRH-a é realizado para diminuir a perda de sangue operatória e também para diminuir a necessidade de uma incisão vertical abdominal para a realização da histerectomia[76]. Já vimos anteriormente que o útero aumentado de tamanho foi, no passado, considerado indicação de histerectomia. No entanto, estudos nas últimas décadas mostram que esta indicação não tem fundamento. Em uma de 1332 mulheres submetidas à cirurgia por miomas foi encontrado leiomiossarcoma; e apenas uma das 371 mulheres com um "crescimento rápido" do útero foi encontrado sarcoma[77].

A histerectomia pode ser:
- Vaginal,
- Laparoscópica:
- Vaginal assistida por vídeo;
- Subtotal – vaginal, laparoscópica ou abdominal.

Histerectomia laparoscópica comparada à histerectomia vaginal

Histerectomia laparoscópica total ou supracervical pode ser viável para as mulheres portadoras de miomas uterinos, com os benefícios de menos dor no pós-operatório, menor tempo de hospitalização e recuperação mais rápida.

Se a histerectomia vaginal é tecnicamente viável para uma paciente, não há nenhum benefício na realização de uma histerectomia por via laparoscópica, porém a sua realização por laparoscopia mantém o cirurgião apto e treinado para as abordagens difíceis.

Fluxograma para Histerectomia Vaginal (Sociedade Cirúrgica de Reconstrução Pélvica):
- Volume uterino menor que 280 cm^3 / (maiores dependendo da experiência do cirurgião);
- Amplitude vaginal favorável de dois dedos;
- Acesso às artérias uterinas;
- Mobilidade uterina com descida no toque bimanual;
- Sem suspeita clínica ou por imagem e marcadores de endometriose;
- Sem sequela de doença inflamatória pélvica (DIP);
- Ausência de patologias extrauterinas /massas anexiais;
- Sem cirurgias de reparo de fístulas anteriores;

A capacidade de realizar uma histerectomia vaginal com boa aceitação pelos pacientes foi estabelecida[78]. Um estudo prospectivo, randomizado, comparou histerectomia vaginal laparoscópica assistida com a histerectomia vaginal[79]. Todas as pacientes tinham um útero móvel de tamanho <16 semanas e acreditavam ser candidatas à cirurgia.

Uma média de 55 minutos adicionais foram necessários para as pacientes operadas por histerectomia vaginal assistida por laparoscopia.

Considerando o tempo de anestesia, além do custo de instrumentos descartáveis, o custo das cirurgias laparoscópicas aumentou em 3.000 dólares, quando comparado a histerectomia vaginal. Outros estudos confirmaram esses achados[80,81].

Vale ressaltar que hoje estamos utilizando materiais permanentes na histerectomia total laparoscópica e, consequentemente, o custo e pós-ope-

ratório nivelaram-se em relação à vaginal, e ainda podemos manter a técnica e a sutura endoscópica atualizada.

Histerectomia laparoscópica em comparação com abdominal

Um estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado, concluiu que a histerectomia laparoscópica assistida oferecia os benefícios da cirurgia minimamente invasiva, sem aumentar os riscos[82]. Oitenta mulheres com tamanho uterino entre 280gr. e 700gr. (considerado uma contraindicação para a histerectomia vaginal) foram incluídas no estudo. A histerectomia vaginal assistida por laparoscopia, com a porção laparoscópica do processo concluído antes da ligadura das artérias uterinas (Tipo I de acordo com a classificação de Munro e Parker) foram comparados com a abordagem padrão via abdominal[83]. Perda estimada de sangue, dor pós-operatória (medida pela escala analógica visual) e tempo de internação pós-operatório foram significativamente melhores no grupo da histerectomia assistida por laparoscopia. O grupo da histerectomia abdominal teve sete complicações pós-operatórias: uma mulher com um hematoma que necessitou de transfusão, uma com hemorragia necessitando de reoperação e transfusão, outras cinco mulheres apresentaram febre. A única complicação no grupo laparoscópico foi febre no pós-operatório em duas mulheres.

Um estudo retrospectivo comparou a histerectomia laparoscópica em 34 mulheres que tinham peso uterino > 500gr (Intervalo de 500gr -1.230gr) com 68 mulheres que tinham peso uterino < 300gr[84].

Os pesquisadores evidenciaram que não houve diferença nas taxas de complicações: perda de sangue, estadia hospitalar ou recuperação pós-operatória, mas o tempo cirúrgico foi significativamente menor nas mulheres com úteros pequenos. Nenhuma paciente necessitou de conversão para laparotomia. Portanto, em mãos experientes, os benefícios da histerectomia laparoscópica também podem ser estendidos às mulheres que têm miomas de grande porte.

OPÇÕES DE TRATAMENTO RECOMENDADAS PARA MULHERES COM MIOMATOSE	
Caracterísitcas das pacientes	Opções terapêuticas
Assintomáticas	Expectante
Sintomáticas com desejo de preservar a fertilidade	Tratamento clínico ou miomectomia
Sintomáticas sem desejo de gestar no futuro mas preferem preservar o útero	Tratamento clínico ou miomectomia, miólise ou embolização da artéria uterina
Mulheres com desejo de preservar a fertilidade com passado de complicação na gravidez pelos miomas	Miomectomia
Infertilidade com distorção da cavidade uterina	Miomectomia
Mulheres sintomáticas que não desejam preservar a fertilidade.	Histerectomia

COMPARAÇÃO DOS TRATAMENTOS DA MIOMOTASE				
Tratamento	Descrição	Vantagens	Desvantagens	Fertilidade preservada?
Agonista do hormônio liberador de gonadotrofina	Tratamento pré-operatório para diminuir o tamanho do mioma antes da histerectomia, miomectomia ou miólise	Diminui a perda sanguínea e o tempo de recuperação	Tratamento de longo tempo associado a alto custo, sintomas de menopausa, perda de massa óssea e aumento do risco de recorrência após miomectomia.	Depende do procedimento subsequente.
Histerectomia	Retirada cirúrgica do útero (transabdominal, transvaginal ou laparoscópica)	É um tratamento definitivo para aquelas mulheres que não desejam mais ter filhos. O procedimento vaginal está associado com menor perda sanguínea, dor, febre e com maior satisfação da paciente quando comparada com a cirurgia abdominal.	Risco cirúrgico	Não
Miólise	Destruição in situ do tumor seja por calor, laser ou crioterapia	Procedimento rápido com mínima perda de sangue e rápida recuperação.	Demora na redução do tamanho uterino, risco de recorrência desconhecido, sangramento vaginal prolongado.	Desconhecido
Miomectomia	Retirada cirúrgica dos tumores	Resolução dos sintomas com preservação da fertilidade. Morbidade perioperatória semelhante à da histerectomia.	Recorrência de 15% a 30% em 5 anos. O sucesso do procedimento depende do número e do tamanho dos tumores	Sim
Imoblização da atéria uterina	Procedimento guiado por método de imagem para ocluir as artérias uterinas	Procedimento minimamente invasivo, evita cirurgia e permanece pouco tempo no hospital (24h a 36h)	Recorrência dos sintomas acima de 17% em 30 meses, risco de estender a hospitalização pela dor pós procedimento	Não (experiência limitada)

CONCLUSÃO

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine

1- Os efeitos dos miomas na evolução da função reprodutiva não estão bem definidos. Em geral, as evidências sugerem que os miomas são a principal causa de infertilidade em um número relativamente pequeno de mulheres.

2- Miomas que deformam a cavidade uterina e mioma intramural grande podem ter efeitos adversos sobre a fertilidade.

3- Tratamento clínico pré-operatório com um GnRH agonista deve ser considerado para as mulheres que são anêmicas e aquelas que poderiam ser candidatas a um procedimento menos invasivo.

4- Em mulheres inférteis e aquelas com aborto recorrente, a miomectomia deve ser considerada somente depois que uma avaliação completa for concluída.

5- A miomectomia é um procedimento cirúrgico relativamente seguro associado a poucas complicações sérias.

No entanto, aderências pós-operatórias são comuns após miomectomia abdominal e representam uma ameaça potencial para a fertilidade subsequente.

6- Miólise e ultrassom guiado por RNM (Ressonância Nuclear Magnética) não devem ser recomendados, como primeira opção terapêutica, para mulheres com miomas que buscam manter ou melhorar a sua fertilidade, pois sua segurança e eficácia não estão estabelecidas.

Referências

1. Purohit P, Viigneswaran K, et al. Fibroids and Infertility. Curr Obstet Gyncol Rep 2016; 5:81 – 88.
2. Kjerulff K, Langenberg P, Seidman J, et al. Uterine leiomyomas. Racial differences in severity, symptoms and age at diagnosis. J Reprod Med 1996;41(7):483– 90.
3. Marshall L, Spiegelman D, Barbieri R, et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. Obstet Gynecol 1997;90(6):967–73.
4. Velebil P, Wingo PA, Xia Z, et al. Rate of hospitalization for gynecologic disorders among reproductive-age women in the United States. Obstet Gynecol 1995;86:764– 9.
5. Drayer SM, Catherino WH, et al. Prevalence, morbidity, and current medical management of uterine leiomyomas. IJGO 2015; 131: 117-122.
6. Townsend DE, Sparkes RS, Baluda MC,McClelland G. Unicellular histogenesis of uterine leiomyomas as determined by electrophoresis by glucose-6-phosphate dehydrogenase. Am J Obstet Gynecol 1970;107:1168–73. 6
7. Rein MS, Friedman AJ, Barbieri RL, Pavelka K, Fletcher JA, Morton CC. Cytogenic abnormalities in uterine leiomyomata. Obstet Gynecol 1991;77:923-
8. Pollow K, Sinnecker G, Boquoi E, Pollow B. In vitro conversion of estradiol-17beta into estrone in normal human myometrium and leiomyoma. J Clin Chem Clin Biochem 1978;16:493–502.
9. Tommola P, Pekonen F, Rutanen EM. Binding of epidermal growth factor and insulin-like growth factor I in human myometrium and leiomyomata. Obstet Gynecol 1989;74:658–62.
10. Fayed YM, Tsibris JC, Langenberg PW, Robertson AL Jr. Human uterine leiomyoma cells: binding and growth responses to epidermal growth factor, platelet-derived growth factor, and insulin. Lab Invest 1989;60:30–7.
11. Lumsden MA, West CP, Hawkins RA, Bramley TA, Rumgay L, Baird DT. The binding of steroids to myometrium and leiomyomata (fibroids) in women treated with the gonadotrophin-releasing hormone
agonist Zoladex (ICI 118630). J Endocrinol 1989;121:389–96.
12. Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. Environ Health Perspect 2003;111(8):1037– 54.
13. Schwartz SM, Marshall LM, Baird DD. Epidemiologic contributions to understanding the etiology of uterine leiomyomata. Environ Health Perspect 2000;108(Suppl 5):821–7.
14. Marshall L, Spiegelman D, Manson J, et al. Risk of uterine leiomyomata among premenopausal women in relation to body size and cigarette smoking. Epidemiology 1998;9:511 – 7
15. Wise LA, Palmer JR, Spiegelman D, et al. Influence of body size and body fat distribution on risk of uterine leiomyomata in US black women. Epidemiology 2005;16(3):346–54.

16. Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, et al. Risk of uterine leiomyomata in relation to tobacco, alcohol and caffeine consumption in the Black Women's Health Study. Hum Reprod 2004; 19(8):1746–54. [12] Walker C, Stewart.
17. Bukulmez O., Doody KJ. Clinical Features of Myomas. Obstet Gynecol Clin N Am. 2006;33:69-84.
18. Parker WH, Fu YS, Berek JS. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. Obstet Gynecol 1994;83:414 – 8.
19. Elugwaraonu O, Okojie ALO, Oyadoghan GP, The incidence of uterine fibroid among reproductive age women. IJBAIR 2013; 2(3):55-60.
20. Kolankaya A, Arici A. Myomas and assisted reproductive technologies: when and how to act? Obstet Gynecol Clin North Am 2006;33:145–52.
21. Farhi J, Ashkenazi J, Feldberg D, Dicker D, Orvieto R, Ben Rafael Z. Effect of uterine leiomyomata on the results of in-vitro fertilization treatment. Hum Reprod 1995;10:2576–8.
21. Horcajadas JA, Goyri E, Higo'n MA, MArtinez-Conejero JA, Gambadauro P, Garcia G, Meseguer M, Simon C, Pellicer A. Endometrial receptivity and implantation are not affected by the presence of uterine intramural leiomyomas: A clinical and functional genomics analysis. J Clin Endocrinol Metab 2008, 93: 3490 - 3498.
22. Surrey ES, Lietz AK, Schoolcraft WB. Impact of intramural leiomyomata in patients with a normal endometrial cavity on in vitro fertilization embryo transfer cycle outcome. Fertil Steril. 2001;75:405-10.
23. Somigliana E, Vercellini P, Daguati R, Pasin R, De Giorgi O,Crosignani PG. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. Hum Reprod Update 2007;13:465–76.
24. Ouyang DW, Economy KE, MD, Norwitz ER. Obstetric Complications of Fibroids. Obstet Gynecol Clin N Am 33 (2006) 153– 169
25. Practice Committee Myomas and reproductive function. Fertility and Sterility Vol. 90, Suppl 3, November 2008 Copyright ©2008 American Society for Reproductive Medicine, Published by Elsevier Inc.
26-Kelekci et al.Comparison of transvaginal sonography, saline infusion sonography, and office hysteroscopy in-reproductive-aged women with or without abnormal uterine bleeding . Fertil Steril 2005;84:682– 6. ©2005 by American Society for Reproductive Medicine.
27. Griffin KW, Ellis MR, Wilder L, DeArmond L. Clinical inquiries. What is the appropriate diagnostic evaluation of fibroids? J Fam Pract 2005;54:458, 460, 462.
28. Goto A, Takeuchi S, Sugimura K, et al. Usefulness of Gd-DTPA contrast-enhanced dynamic MRI and serum determination of LDH and its isozymes in the differential diagnosis of leiomyosarcoma from degenerated leiomyoma of the uterus. Int J Gynecol Cancer 2002;12:354– 61.
29. Guarnaccia MM, Rein MS. Traditional surgical approaches to uterine fibroids: abdominal myomectomy and hysterectomy. Clin Obstet Gynecol.

2001;44(2):385-400
30. Stewart EA. Uterine fibroids. Lancet. 2001;357(9252):293-8.
31. Lefebvre G, Vilos G, Allaire C, Jeffrey J, Arneja J, Birch C, et al. The management of uterine leiomyomas. J Obstet Gynaecol Can. 2003;25(5):396- 418; quiz 9-22.
32. Corleta HVE, Chaves EBM, Krause MS, Capp E. Tratamento Atual dos Miomas. Rev Bras Ginecol Obstet. 2007; 29(6):324-8
33. EvansP, Brunsell S. Uterine Fibroid Tumors: Diagnosis and Treatment. American Family Physician. 2007;75(10):1503-08.
34. Parker WH, Fu YS, Berek JS. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. Obstet Gynecol 1994;83:414-8.
35. Schwartz PE, Kelly MG. Malignant transformation of myomas: myth or reality? Obstet Gynecol Clin North Am 2006;33:183-98, xii.
36. William H. Parker, M.D. Uterine myomas: management. Fertil Steril 2007 August; 88 (2), 255-71.
37. Corleta HVE, Chaves EBM, Krause MS, Capp E. Tratamento atual dos miomas Rev Bras Ginecol Obstet. 2007; 29(6):324-8.
38. Evans P, Brunsell S. Uterine Fibroid Tumors: Diagnosis and Treatment. American Family Physician 2007 May;75(10): 1503-8.
39. Campo S, Garcea N. Laparoscopic myomectomy in premenopausal women with and without preoperative treatment using gonadotrophinreleasing hormone analogues. Hum Reprod 1999;14:44–8.
40. Rossetti A, Sizzi O, Soranna L, et al. Long-term results of laparoscopic myomectomy: recurrence rate in comparison with abdominal myomectomy. Hum Reprod 2001;16:770–4.
41. Dicker RC, Greenspan JR, Strauss LT, Cowart MR, Scally MJ, Peterson HB, et al. Complications of abdominal and vaginal hysterectomy among women of reproductive age in the United States. The Collaborative Review of Sterilization. Am J Obstet Gynecol 1982;144: 841–8.
42. Dixon D, Parrott EC, Segars JH, Olden K, PinnVW. The second National Institutes of Health International Congress on advances in uterine leiomyoma research: conference summary and future recommendations. Fertil Steril 2006;86:800–6
43. Donnez J, Dolmans MM, et al. Uterine fibroide management: from the present to the future. Human Reproduction Update 2016; pp 1-22.
44. Shokeir TA. Hysteroscopic management in submucous fibroids to improve fertility. Arch Gynecol Obstet 2005;273:50–4.
45. Ginsburg ES, Benson CB, Garfield JM, Gleason RE, Friedman AJ. The effect of operative technique and uterine size on blood loss during myomectomy: a prospective randomized study. Fertil Steril 1993;60:956–62.
46. Frederick J, Fletcher H, Simeon D, Mullings A, Hardie M. Intramyometrial vasopressin as a haemostatic agent during myomectomy. Br J Obstet Gynaecol 1994;101:435–7.

47. Fletcher H, Frederick J, Hardie M, et al. A randomized comparison of vasopressin and tourniquet as hemostatic agents during myomectomy. Obstet Gynecol 1996;87(6):1014– 8.
48. The Myomectomy Adhesion Multicenter Study Group. An expanded polytetrafluoroethylene barrier (Gore-Tex surgical membrane) reduces post-myomectomy adhesion formation. Fertil Steril 1995;63(3):491 –3.
49. Diamond MP. Reduction of adhesions after uterine myomectomy by Seprafilm membrane (HAL-F): a blinded, prospective, randomized, multicenter clinical study. Seprafilm Adhesion Study Group. Fertil Steril 1996;66(6):904– 10.
50. Haney AF, Hesla J, Hurst BS, et al. Expanded polytetrafluoroethylene (Gore-Tex surgical membrane) is superior to oxidized regenerated cellulose (Interceed TC7+) in preventing adhesions. Fertil Steril 1995;64(3):1021–6.
51. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; Society of Reproductive Surgeons. Pathogenesis, consequences, and control of peritoneal adhesions in gynecologic surgery. Fertil Steril 2007;88:21–6.
52. Fedele L, Parazzini F, Luchini L, et al. Recurrence of fibroids after myomectomy : a transvaginal ultrasonographic study. Hum Reprod 1995;10:1795–6.
53. Candiani GB, Fedele L, Parazzini F, et al. Risk of recurrence after myomectomy. Br J Obstet
Gynaecol 1991;98:385– 9.
54. Hanafi M. Predictors of leiomyoma recurrence after myomectomy. Obstet Gynecol 2005;105(4):877–81.
55. Mais V, Ajossa S, Guerriero S, Mascia M, Solla E, Melis GB. Laparoscopic versus abdominal myomectomy: a prospective, randomized trial to evaluate benefits in early outcome. Am J Obstet Gynecol 1996;174: 654–8.
56. Seracchioli R, Rossi S, Govoni F, Rossi E, Venturoli S, Bulletti C, et al. Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy. Hum Reprod 2000;15:2663–8.
57. Dubuisson JB, Chavet X, Chapron C, Gregorakis SS, Morice P. Uterine rupture during pregnancy after laparoscopic myomectomy. Hum Reprod 1995;10:1475–7.
58. Harris WJ. Uterine dehiscence following laparoscopic myomectomy. Obstet Gynecol 1992;80:545–6.
59. Seidman DS. The role of laparoscopic-assisted myomectomy (LAM). J Soc Laparoendosc Surg 2001;5:299–301.
60. Palomba S, Zupi E, Russo T, Falbo A, Marconi D, Tolino A, et al. A multicenter randomized, controlled study comparing laproscopic versus minilaparotomic myomectomy: short-term outcomes. Fertil Steril 2007;88:942-51.
61. Palomba S, Zupi E, Russo T, Falbo A, Marconi D, Tolino A, et al. A multicenter randomized, controlled study comparing laproscopic versus minilaparotomic myomectomy: reproductive outcomes. Fertil Steril 2007; 88:933–41.
62- Ravina JH, Herbreteau D, Ciraru-Vigneron, Bouret JM, Houdart E, Aymard

A, et al. Arterial embolisation to treat uterine myomata. Lancet 1995;346:671-2.
63. Parker WH, et al. Uterine myomas: management. Fertility and Sterility 2007, vol. 88, No 02.
64. Zupi E, Marconi D, Sbracia M, Exacoustos C, Piredda A, Sorrenti G, et al. Directed laparoscopic cryomyolysis for symptomatic leiomyomata: one-year follow up. J Minim Invasive Gynecol 2005;12:343–6.
65. Goldfarb HA. Laparoscopic coagulation of myoma (myolysis). Obstet Gynecol Clin North Am 1995;22(4):807 –19.
66. Arcangeli S, Pasquarette M. Gravid uterine rupture after myolysis. Obstet Gynecol 1997;89:857;
67. Vilos GA, Daly LJ, Tse BM. Pregnancy outcome after laparoscopic electromyolysis. J Am Assoc Gynecol Laparosc 1998;5:289 –92.
68. Stewart EA, Gedroyc WM, Tempany CM, Quade BJ, Inbar Y, Ehrenstein T, et al. Focused ultrasound treatment of uterine fibroid tumors: safety and feasibility of a noninvasive thermoablative technique. Am J Obstet Gynecol 2003;189:48–54.
69. Stewart EA, Rabinovici J, Tempany CMC, Inbar Y, Regan L, Gastout B, et al. Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids. Fertil Steril 2006;85:22–9.
70. Lissoni A, Cormio G, Bonazzi C, Perego P, Lomonico S, Gabriele A, et al. Fertility-sparing surgery in uterine leiomyosarcoma. Gynecol Oncol 1998;70:348–50.
71. Hillis SD, Marchbanks PA, Peterson HB. Uterine size and risk of complications among women undergoing abdominal hysterectomy for leiomyomas. Obstet Gynecol 1996;87:539–43.
72. Goodwin SC, Walker WJ. Uterine artery embolization for the treatment of uterine fibroids. Curr Opin Obstet Gynecol 1998;10: 315–20.
73. Farquhar CM, Steiner CA. Hysterectomy rates in the United States 1990-1997. Obstet Gynecol 2002;99:229–34.
74. Carlson KJ, Miller BA, Fowler FJ Jr. TheMaineWomen's Health Study: II. Outcomes of nonsurgical management of leiomyomas, abnormal bleeding, and chronic pelvic pain. Obstet Gynecol 1994;83:566–72.
75. Unger JB, Paul R, Caldito G. Hysterectomy for the massive leiomyomatous uterus. Obstet Gynecol 2002;100:1271–5.
76. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Efficacy of pre-operative gonadotrophin hormone releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy: a systematic review. BJOG 2002;109:1097–108.
77. Parker WH, Fu YS, Berek JS. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. Obstet Gynecol 1994;83:414–8.
78. Stovall TG, Summitt RL Jr, Bran DF, Ling FW. Outpatient vaginal hysterectomy: a pilot study. Obstet Gynecol 1992;80:145–9.
79. Summitt RL Jr, Stovall TG, Lipscomb GH, LingFW. Randomized comparison of laparoscopy-assisted vaginal hysterectomy with standard

vaginal hysterectomy in an outpatient setting. Obstet Gynecol 1992; 80:895–901.
80. Garry R, Fountain J, Mason S, Hawe J, Napp V, Abbott J, et al. The evaluate study: two parallel randomised trials, one comparing laparoscopic with abdominal hysterectomy, the other comparing laparoscopic with vaginal hysterectomy. BMJ 2004;328:129.
81. Kovac SR. Hysterectomy outcomes in patients with similar indications. Obstet Gynecol 2000;95:787–93.
82. Marana R, Busacca M, Zupi E, Garcea N, Paparella P, Catalano GF. Laparoscopically assisted vaginal hysterectomy versus total abdominal hysterectomy: a prospective, randomized, multicenter study. Am J Obstet Gynecol 1999;180:270–5.
83. Munro MG, Parker WH. A classification system for laparoscopic hysterectomy. Obstet Gynecol 1993;82:624–9.
84. Wattiez A, Soriano D, Fiaccavento A, Canis M, Botchorishvili R, Pouly J, et al. Total laparoscopic hysterectomy for very enlarged uteri. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2002;9:125–30

13 ADENOMIOSE

Hitomi Miura Nakagava
Bruno Ramalho de Carvalho

Embora falte consenso quanto a critérios para diagnóstico da adenomiose, novos estudos apontam que maior número de casos deve ser resultado natural da postergação da maternidade – tendência da mulher nos tempos atuais

Hitomi Miura Nakagava
Bruno Ramalho de Carvalho

A adenomiose é condição uterina benigna, caracterizada pela proliferação miometrial de tecido endometrial glandular e estromal, associada a hiperplasia e hipertrofia do miométrio adjacente, podendo resultar em aumento do volume uterino [1,2].

Embora ainda existam controvérsias [3], os focos de adenomiose parecem ser encontrados com maior frequência na parede uterina posterior; menos comumente, na parede anterior do útero; e raramente nos cornos ou istmo [2].

Até alguns anos atrás, acreditava-se ser doença característica do final da vida reprodutiva e de mulheres com antecedentes de multiparidade, cirurgia uterina, associada a sangramento uterino anormal, menstruações abundantes e dolorosas. Entretanto, evidências mais recentes sugerem que a adenomiose deve ser considerada diagnóstico diferencial em adolescentes com dismenorreia ou dor pélvica de outra natureza, especialmente quando há resistência ao tratamento clínico convencional [4,5].

EPIDEMIOLOGIA

A literatura evidencia prevalência incerta da adenomiose, que pode variar de 12% a 58% quando analisados levantamentos em diferentes instituições hospitalares e de 10% a 88% quando entre diferentes patologistas [6]. Isso ocorre, provavelmente, em razão da arbitrariedade dos critérios diagnósticos clínicos e histopatológicos, das técnicas de avaliação, do número de cortes miometriais analisados e de equívocos na diferenciação de invaginações anatômicas da mucosa endometrial basal sobre a linha miometrial [7]. O estudo clássico de Bird *et al* [8] revelou prevalência entre 31% e 61,5%, a depender do número de cortes histológicos avaliados , mas estudos da última década estimam cifras menores, que variam de 14% a 47% [9-12]. Dados brasileiros mostram prevalência também variável de 12,4% a 36,5% entre mulheres submetidas a histerectomia por motivos diversos [13-15].

De acordo com Vavillis *et al* [16], a adenomiose é doença predominante na população com idade entre 35 e 50 anos.

A diversidade de resultados não permite associações entre a doença e grupos étnicos ou regiões geográficas, inferindo-se que sua distribuição seja semelhante em todo o mundo.

FATORES DE RISCO

A paridade é identificada como fator de risco para desenvolvimento da adenomiose, com 90% dos casos identificados em úteros de multíparas [17].

Mulheres com antecedente de um parto apresentaram 1,3 a 1,8 mais chance de desenvolver adenomiose que as nulíparas; para mulheres com mais de dois partos, a razão de chances (*odds ratio*, OR) pode variar de 1,5 a 3,1 [18,19].

Endometrite pós-parto [20], abortamentos [7,10] e traumas cirúrgicos [10,12] são as principais hipóteses para explicar a ruptura inicial da interface endométrio-miometrial; histórico de curetagem uterina está associado a razão de chances de 2,2 a 15,5 para desenvolvimento de adenomiose, a depender do número de procedimentos a que a paciente tenha sido submetida [10,19]. A associação entre adenomiose e operação cesariana, contudo, não é unânime; o parto pela via alta não deve, assim, ser considerado isoladamente um fator de risco [21].

De acordo com o California Teachers Study, não apenas paridade, mas menarca antes dos 11 anos de idade, ciclos menstruais com duração menor que 25 dias, sobrepeso e obesidade foram elementos estatisticamente significativos entre mulheres com adenomiose e poderiam justificar a associação entre a doença e a exposição ao estrogênio ao longo da vida [22].

Outros fatores de risco, como uso de contraceptivos hormonais [22] ou dispositivo intrauterino e tabagismo, não encontram respaldo suficiente na literatura[7] e devem ser considerados com essa ressalva.

DOENÇAS ASSOCIADAS

É comum a associação entre a adenomiose e outras doenças uterinas, como leiomiomas (35 a 55%) [13,23], endometriose (6% a 20%), hiperplasia endometrial sem (7%) e com atipias (3,5%) [20-24].

Anovulação, pólipos endometriais e adenocarcinoma endometrial também foram relatados como associados à adenomiose, na literatura [25].

ADENOMIOSE E INFERTILIDADE

Não existem evidências suficientes para o estabelecimento da associação entre infertilidade e adenomiose, possivelmente por ser mais comum na faixa etária em que as mulheres já têm prole constituída, pelo diagnóstico mais frequente em peças de histerectomia ou, simplesmente, por não existir verdadeiro nexo causal entre os dois problemas.

De fato, percebe-se aumento do número de casos suspeitos de adenomiose em centros de assistência em reprodução humana [26], o que pode respaldar sua relação com infertilidade, mas pode ser apenas reflexo da postergação da maternidade inerente à mulher moderna. Naqueles centros, tem-se buscado atribuir melhores resultados em ciclos de reprodução assistida ao bloqueio hormonal prévio [27], mas os dados ainda são insuficientes para fortalecimento do conceito da infertilidade associada à adenomiose isoladamente.

ADENOMIOSE E PROGNÓSTICO GESTACIONAL

Os estudos que abordam diretamente os resultados perinatais em pacientes adenomiose são escassos. Há cerca de 10 anos, Juang e colaboradores identificaram o aumento do risco de parto prematuro e corioamniorrexe prematura entre as portadoras da doença [28]. Recentemente, além de demonstrarem aumento substancial dos riscos de parto pré-termo (OR 5,0; IC 95% 2,2-11,4) e ruptura prematura das membranas (OR 5,5; IC 95% 1,7-17,7), Mochimaru e colaboradores associaram à adenomio-

se incidências maiores de anomalias da apresentação fetal (OR 4,2; IC 95% 1,6-10,8), operação cesariana (OR 4,5; 95 CI% 2,1-9,7), recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (OR 4,3; IC 95% 1,8-10,3) e hemorragias puerperais (OR 6,5; IC 95% 2,2-19,0) [29].

CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS E HISTOPATOLÓGICAS

A identificação de estruturas císticas em meio ao tecido miometrial de útero aumentado de volume, preenchidas por conteúdo hemático, presumem a presença da adenomiose, mas, classicamente, apenas a avaliação histopatológica é capaz de confirmar o diagnóstico da doença em secções múltiplas do corpo e do fundo uterino [25,30].

Macroscopicamente, a adenomiose deve ser diferenciada do adenomioma, que é lesão circunscrita, nodular, composta por musculatura lisa e tecido endometrial glandular e estromal, que pode ser encontrada na intimidade do miométrio ou ter crescimento polipoide [25].

Microscopicamente, faz-se o diagnóstico de adenomiose pelo encontro de focos endometriais infiltrados no miométrio com distância mínima de 2,0 mm a 2,5 mm, ou mais de um campo microscópico de menor aumento, da interface endométrio-miometrial, distribuídos aleatoriamente e circundados por feixes de músculo liso hipertrófico [7,25]. São predominantes os focos glandulares/estromais do tipo proliferativo, mas podem ser observados focos de aspecto secretor ou menstrual [25].

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Os sinais e sintomas mais frequentes da adenomiose confundem-se com os de outras afecções ginecológicas comuns, o que dificulta a elaboração do diagnóstico diferencial.

De fato, embora a adenomiose tenha sido descrita há mais de um século, acredita-se que o diagnóstico clínico ocorra em menos de um terço dos casos [23].

Fluxos menstruais de volume e/ou duração aumentados são relatadas por 50% a 75% das portadoras de adenomiose [8,13,15,31,32]; padrão metrorrágico, contudo, está presente em aproximadamente 10% dos relatos [8].

Os sangramentos menstruais volumosos parecem estar positivamente relacionados à profundidade e ao número de focos adenomióticos distribuídos no miométrio [8,11,33], informação que pode ser importante para definição terapêutica, por ser a doença mais profunda supostamente menos responsiva a tratamentos conservadores.

A dismenorreia também pode estar associada à profundidade e à densidade dos focos adenomióticos no miométrio [8,11,32,33].

De acordo com Levgur e colaboradores, a dismenorreia pode acometer cerca de 77% dos casos quando os focos de adenomiose ultrapassam 80% da espessura da parede miometrial (doença profunda) [33].

Dispareunia e dor pélvica acíclica, útero aumentado, amolecido e/ou dolorido ao toque vaginal, e infertilidade são sintomas ou sinais menos frequentes em portadoras de adenomiose, mas também associados à doença [25,31].

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Embora o diagnóstico definitivo da adenomiose ainda deva ser realizado em avaliação histopatológica, admite-se hoje que anamnese e exame físico minuciosos, associados a técnicas adequadas de diagnóstico por imagem possam fornecer informações suficientes para presunção da adenomiose, permitindo, inicialmente, a prática terapêutica conservadora.

Exames de imagem, como ultrassonografia transvaginal e ressonância magnética, permitem: fazer o diagnóstico diferencial da adenomiose; estimar a extensão e a gravidade da doença, correlacionando-as com a clínica; e acompanhar pacientes em tratamento clínico, comparando as características pré- e pós-terapêuticas da doença [34]. Histerossalpingografia e ultrassonografia transabdominal foram ora mencionadas como técnicas diagnósticas, mas o uso na clínica moderna deve ser evitado em razão da baixa acurácia observada [35].

ULTRASSONOGRAFIA TRANSVAGINAL

A acurácia diagnóstica da ultrassonografia transvaginal bidimensional é equivalente à observada para a ressonância magnética e/ou a avaliação histopatológica, com sensibilidade que varia de 75% a 88% e especificidade, de 67% a 93% [34, 36-38].

As características ultrassonográficas da adenomiose são [39-42]:

- Útero de volume global aumentado ou aumentado de forma assimétrica (por exemplo, com a parede anterior mais espessa do que a parede posterior, ou vice-versa), sem identificação de leiomioma;
- Presença de áreas císticas na intimidade do miométrio, podendo-se utilizar o estudo Doppler para distinção entre focos adenomióticos e vasos sanguíneos;
- Ecotextura miometrial heterogênea, pela presença de áreas com ecogenicidade diminuída ou aumentada;
- Estrias subendometriais lineares de padrão radial, podendo haver sombras acústicas finas não associadas de focos ecogênicos ou leiomiomas (sombreamento em forma de leque);
- Desorganização da refringência entre endométrio e miométrio;
- Presença de vascularização mínima difusa de padrão anárquico;
- Presença do "sinal do ponto de interrogação", descrito quando o corpo do útero é flexionado para trás, o fundo do útero está voltado para o compartimento pélvico posterior e o colo do útero é dirigido frontalmente em direção à bexiga.

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A ressonância magnética pode detectar focos de adenomiose nos casos em que a ultrassonografia transvaginal for inconclusiva ou na presença de outras doenças, como a miomatose uterina [20]. Recomenda-se sua realização no período pós-menstrual imediato, para que as ondas menstruais contráteis não sejam confundidas com espessamento da zona juncional.

As imagens geradas pela ressonância magnética costumam ser padronizadas e seus resultados reprodutíveis; o fato de ser menos dependente do examinador é uma importante van-

tagem em relação à ultrassonografia transvaginal [35].

Os focos adenomióticos aparecem como áreas difusas e de baixa intensidade, com pontos de elevada intensidade subjacentes ao endométrio, isointensas à zona juncional, podendo aparentar espessamento da mesma [43]. Bazot *et al* [44] determinaram como critérios de maior especificidade para o diagnóstico de adenomiose: pontos de alta intensidade no miométrio, espessamento maior que 12 mm da zona juncional e comprometimento superior 40% da espessura miometrial total. De acordo com Hauth *et al* [45], o diâmetro da zona juncional em mulheres normais deve variar de 5 mm a 7 mm, podendo atingir 8 mm na perimenopausa.

CLASSIFICAÇÃO

Com a evolução dos métodos propedêuticos, o diagnóstico da adenomiose passou de retrospectivo em peças cirúrgicas a técnicas observacionais não invasivas, especialmente através da análise das características da zona juncional endométrio-miometrial, por métodos de imagem. Apesar do conhecimento das constantes variações da zona juncional em relação à faixa etária e status hormonal, a definição confusa das mudanças fisiológicas e patológicas tem prejudicado a existência de uma classificação mais aceita. Espera-se que, com um consenso nesses parâmetros, as inconsistências da terminologia devam ser solucionadas em breve [1].

A adenomiose pode se apresentar sob as formas:

- Focal: nodular, com aspecto semelhante ao do mioma, mas sem plano de clivagem ou pseudocápsula, com ou sem projeção na cavidade uterina como um adenomioma polipoide. O adenomioma cístico se refere a uma rara variação em que ocorre extenso sangramento para dentro da lesão ectópica;
- Difusa: pode envolver toda a parede uterina, embora seja mais frequente na parede posterior.

Levgur *et al*[33] sugerem uma classificação quanto à profundidade da invasão endometrial:

- Superficial: quando a penetração miometrial é menor que 40% da espessura total da parede uterina;
- Intermediária: quando a penetração miometrial é maior que 40% e menor que 80% da espessura total da parede uterina;
- Profunda: com a penetração miometrial interessa mais de 80% da espessura total da parede uterina.

TRATAMENTO

Embora histerectomia e ablação endometrial sejam as modalidades terapêuticas clássicas para adenomiose[46]; o aprimoramento dos exames complementares, a identificação da doença em mulheres jovens com desejo de preservar a fertilidade ou a manter o útero e os avanços nas possibilidades de abordagem permitem a decisão por técnicas mais conservadoras [47,48], propiciando melhores resultados quando o diagnóstico é precoce [49]. Outros pontos a serem considerados para avaliação terapêutica incluem intensidade dos sintomas, extensão da patologia, habilidades e disponibilidades de acesso à modalidade de tratamento escolhida [47].

Tratamento clínico

Progestogênios isolados de administração sistêmica: podem oferecer resultados temporariamente - assim como a supressão da ovulação pelo uso de derivados progestagênicos se revelou importante na regressão da endometriose, infere-se que o uso prolongado do acetato de medroxiprogesterona de depósito e outras formas hormonais teriam efeitos similares sobre a adenomiose. Eventos adversos, como aumento de peso, sangramentos de escape, retenção hídrica e alterações do humor devem ser considerados para prescrição.

Anticoncepcionais hormonais combinados: a supressão dos ciclos menstruais pode resultar em estabilização ou regressão da adenomiose focal e representa uma opção terapêutica inicial, especialmente em casos com desejo de preservar a fertilidade como ocorre em adolescentes [50].

Sistema intrauterino de levonorgestrel (SIU-LNG): Kaunitz e col [51], publicaram meta-análise de seis estudos clínicos randomizados em que o uso do SIU-LNG apresentou efeitos terapêuticos similares à ablação endometrial por dois anos em relação ao sangramento menstrual abundante, como ocorreram com as constatações anteriormente relatadas pela análise da Cochrane, tendo melhora da qualidade de vida equivalente nas duas técnicas. O estudo de Sheng e col [52] demonstrou ser o SIU-LNG também boa opção para o controle da dismenorreia associada à doença por pelo menos três anos de seguimento. A inserção do SIU-LNG é ambulatorial e não requer anestesia, e complicações como perfuração e infecção são raras. Ao contrário das lesões definitivas da cavidade uterina decorrentes da ablação endometrial, a fertilidade após a remoção do SIU-LNG é preservada e o curso de uma gestação futura não fica comprometido, razões pelas quais figura hoje como a melhor escolha entre as modalidades medicamentosas.

Agonista do GnRH: apesar da significativa atividade anti-estrogênica, com remissão dos sintomas e redução do volume uterino, os efeitos são transitórios e reaparecem com a interrupção do uso [53].

Por resultar em efeitos adversos significativos, como osteoporose, seu uso prolongado é contraindicado, de preferencia inferior a seis meses, mas o uso pré-operatório pode reduzir a vascularização uterina e o sangramento, com correção da anemia, assim como regressão do volume uterino propiciando melhor abordagem cirúrgica [49].

Devido ao fato de a adenomiose ser uma doença estrogênio-dependente, drogas anti-estrogênicas resultam, frequentemente, em remissão temporária dos sintomas e até redução das lesões [54].

Muitos dos resultados com medicamentos são extrapolados de estudos clássicos realizados em portadoras de endometriose [49]; com isso, alimentam-se perspectivas terapêuticas com o uso de inibidores da aromatase, antagonistas do GnRH, moduladores de receptores progestogênicos e derivados progestínicos (como o *dienogest*) , assim que tiverem comprovadas sua segurança e eficácia em longo prazo [50].

Tratamento cirúrgico

Wood[49] enfatiza a importância da utilização de mecanismos para a redução do fluxo uterino previamente à excisão miometrial, em mulheres que não necessitam preservar a fertilidade já que a providência, além de reduzir o sangramento durante a cirurgia, poderia minimizar crescimento ou desenvolvimento futuro da adenomiose.

Tratamento conservador

Embolização de vaso uterino: Técnica previamente descrita para hemorragia puerperal e mioma uterino, consiste de uma embolização seletiva da artéria uterina ou seu ramo por meio de radiologia intervencionista [55]. Os dados de literatura são preliminares em relação à adenomiose e parece não ter bons resultados em longo prazo [56].

Ablação endometrial: Apesar de útil em casos de sangramento uterino anormal, a ablação endometrial pode ser ineficaz se as lesões adenomióticas atingem maior penetração no miométrio [57,58]. Nessa opção terapêutica, faz-se necessária a recomendação de esterilização ou uso de método anticoncepcional eficaz, já que uma eventual gestação estaria comprometida. Dentre as complicações em longo prazo, a própria manipulação endométrio-miometrial poderia representar fator de risco para o desenvolvimento da adenomiose. A supressão endometrial pré e pós-operatória, a remoção endometrial completa poderiam reduzir os riscos operatórios ou pós-operatórios de penetração endometrial e sua proliferação na intimidade miometrial [49], mas esse tipo de preparo não é unanimidade entre os autores [59].

Adenomiomectomia: Tanto executadas por laparoscopia [60] ou laparotomia, a ressecção pode se assemelhar a uma miomectomia ou envolver técnicas mais invasivas com exérese extensa de lesões [61] e reconstrução uterina por meio de retalhos miometriais[48]. Por ser uma doença reconhecidamente expansiva apresentando reação do miométrio que circunda a lesão e não ter pseudocápsula ou plano de clivagem como ocorre com os miomas, a exérese é difícil de ser realizada, sendo suas margens pouco definidas [61], identificadas apenas pela aparência, perfil de vascularização ou consistência à palpação[49]. Quando o comprometimento uterino é extenso, pode ser necessária a remoção de parte significativa do útero e muitas vezes a porção restante preservada só se justifica por razões emocionais, culturais, religiosas [38,39]. As técnicas que incluem ressecção em cunha e reconstrução simples do defeito da parede uterina devem ser evitadas, por estarem associadas à maior recorrência da adenomiose e ruptura uterina na gestação [62,63].

Tratamento radical

A histerectomia foi por muito tempo, o único tratamento disponível e, ainda hoje, como terapêutica definitiva da adenomiose, está indicada para os casos com comprometimento miometrial extenso, de mais de um terço do órgão, falha com outras modalidades de abordagem ou quando a fertilidade não é uma preocupação [47]. Apesar de ainda não existirem estudos evidenciando vantagens definitivas da histerectomia total em relação a subtotal, no caso da adenomiose, devem ser

considerados os relatos de adenomiose residual ou recorrente do colo uterino, limitação técnica associada à presença de endometriose retovaginal ou adenomioma que dificulte ou impeça o procedimento (por exemplo, cervical), patologias cervicais que possam vir a necessitar de tratamento cirúrgico adicional e experiência do executor com a técnica. A via vaginal pode ser a via preferencial, porém devemos ter em mente que o útero comprometido por adenomiose costuma ter volume aumentado e tende a adquirir o formato de "bala de canhão", além de haver frequente associação com endometriose pélvica, o que contraindicaria a abordagem em relação à via laparoscópica ou laparotômica.

CONCLUSÃO

Embora a adenomiose seja doença vastamente conhecida, ainda não existe consenso quanto aos critérios para o estabelecimento do diagnóstico clínico e/ou histopatológico, gerando incongruências entre os dados da literatura e dificultando a realização de estudos epidemiológicos que permitam seu melhor entendimento. Espera-se, contudo, melhor conhecimento da distribuição da doença, a partir de novos estudos associando aspectos clínicos e técnicas de diagnóstico por imagem.

A aplicação dos métodos de diagnóstico por imagem com alta resolução também se vincula a perspectivas quanto ao aumento da acurácia do diagnóstico não cirúrgico da adenomiose. A ultrassonografia transvaginal deve ser o exame inicial, respaldando-se na ressonância magnética aplicada aos casos de suspeição diagnóstica duvidosa.

O aumento dos casos de adenomiose entre as pacientes, por fim, deve ser resultado natural da postergação da maternidade, tendência da mulher moderna. Isso poderá trazer novas informações sobre a associação entre adenomiose e infertilidade ou desvinculá-las em definitivo.

Apesar dos recentes avanços no conhecimento da adenomiose e conscientização do quanto pode representar em termos de frequência e incapacitação das portadoras, ainda não temos uma proposta homogênea para classificarmos a intensidade, compararmos com o grau dos sintomas e avaliarmos as respostas terapêuticas.

À medida que surgem novas propostas de abordagem, mais conservadoras que a clássica e definitiva histerectomia, necessitamos conscientizar-nos o quanto a adenomiose tem surgido mais precocemente e aumentando numericamente para que possamos conduzir os nossos casos da forma mais eficaz e com a menor sequela possível.

Referências

1. Gordts S. Uterine adenomyosis: a need for uniform terminology and consensus classification. RBM Online 2008;17:244-8.
2. Struble J, Reid S, Bedaiwy MA. Adenomyosis: A Clinical Review of a Challenging Gynecologic Condition. J Minim Invasive Gynecol. 2016;23(2):164-85.
3. Benagiano G, Brosens I, Habiba M. Adenomyosis: a life-cycle approach. Reprod Biomed Online. 2015;30(3):220-32.
4. Itam II SP; Ayensu-Coker L; Sanchez J; Zurawin RK; Dietrich JE. Adenomyosis in the adolescent population: case report and review of the literature. J Ped Adolesc Gynecol 2009; 22:e146-7.
5. Taran FA; Weaver AL; Coddington CC; Stewart EA. Understanding adenomyosis: a case control study. Fertil Steril 2010; 94:1223-8.
6. Seidman JD; Kjeruff KH. Pathologic findings from the Maryland Women's Health Study: practice patterns in the diagnosis of adenomyosis. In J Gynecol Pathol 1996;15: 217-21.
7. Vercellini P; Viganò P; Somigliana E; Daguati R; Abbiati A; Fedele L. Adenomyosis: epidemiological factors. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2006;20:465-77.
8. Bird C; McElin T; Manalo-Estrella P. The elusive adenomyosis of the uterus – revisited. Am J Obstet Gynecol 1972;112: 583-93.
9. Bergholt T; Eriksen L; Berendt N; Jacobsen M; Hertz JB. Prevalence and risk factors of adenomyosis at hysterectomy. Hum Reprod 2001;16:2418-21.
10. Curtis KM; Hillis SD; Marchbanks PA; Peterson HB. Disruption of the endometrial-myometrial border during pregnancy as a risk factor for adenomyosis. Am J Obstet Gynecol 2002; 187: 543-4.
11. Sammour A; Pirwany I; Usubutun A; Arseneau J; Tulandi T. Correlations between extent and spread of adenomyoisis and clinical symptoms. Gynecol Obstet Invest 2002;54: 213-6.
12. Panganamamula UR; Harmanli OH; Isik-Akbay EF; Grotegut CA; Dandolu V; Gaughan JP. Is prior uterine surgery a risk factor for adenomyosis? Obstet Gynecol 2004; 104: 1034-8.
13. Geber S; Lopes GP; Reis JHP; Nascimento LG; Marinho RM; Silva HMS. Adenomiose: estudo clínico e histopatológico de 352 casos. J Bras Ginecol 1992;102:43-5.
14. Traiman P; Luca LA; Assato J; Kanamura M; Pontes A; Franco MF. Adenomiose uterina: ainda um enigma? J Bras Ginecol 1994;104: 223-5.
15. Cabral Júnior SF; Costa HLF; Araújo EL; Andrade RP; Cabral SALCS. Validade dos Métodos Clínico e Ecográfico para o Diagnóstico de Adenomiose. Rev Bras Ginecol Obstet 2002;24: 579-84.
16. Vavilis D; Agorastos T; Tzafetas J; Loufopoulos A; Vakiani M; Constantinidis T; Patsiaoura K; Bontis J. Adenomyosis at hysterectomy: prevalence and relationship to operative findings and reproductive and menstrual factors. Clin Exp Obstet Gynecol 1997;24: 36-8.

17. Lee NC; Dicker RC; Rubin GL; Ory HW. Confirmation of the preoperative diagnoses for hysterectomy. Am J Obstet Gynecol 1984;150: 283-7.
18. Vercellini P; Parazzini F; Oldani S; Panazza S; Bramante T; Crossignani PG. Adenomyiosis at hysterectomy: a study on frequency distribution and patient characteristics. Hum Reprod 1995;10:1160-2.
19. Parazzini F; Vercellini P; Panazza S; Chatenoud L; Oldani S; Crosignani PG. Risk factors for adenomyosis. Hum Reprod 1997;12:1275-9.
20. Mermazadeh S; Broder MS; Wexler AS; Pernoll ML. Benign Disorders of the Uterine Corpus. In: DeCherney AH; Nathan L. Current Obstetric & Gynecologic Daignosos & Treatment. 9th Edition. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2003: 699-701.
21. Harris WJ; Daniell JF; Baxter JW. Prior caesarean section: a risk factor for adenomyosis? J Reprod Med 1985;30: 173-5.
22. Templeman C, Marshall SF, Ursin G , Horn-Ross PL, Clarke CA, Allen M, Deapen D, Ziogas A, Reynolds P, Cress R, Anton-Culver H, West D, Ross RK, Bernstein L. Adenomyosis and endometriosis in the California Teachers Study. Fertil Steril. 2008;90(2):415–424.
23. Azziz R. Adenomyosis: current perspectives. Obstet Gynecol Clin North Am 1989;16: 221-35.
24. Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis. Hum Reprod Update 1998;4: 312-22.
25. Bergeron C; Amant F; Ferenczy A. Pathology and physiopathology of adenomyosis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2006;20:511-21.
26. De Souza NM; Brosens JJ; Schwieso JE; Paraschos T; Winston RM. The potential value of magnetic resonance imaging in infertility. Clin Radiol 1995;50: 75-9.
27. Donadio N; Donadio NF; Dotore A; Silva FF; Ribeiro PAAG; Aoki T. Aplicação de dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel, previamente a ciclos de fertilização in vitro, nas portadoras de adenomiose. Rev Brás Ginecol Obstet 2006;28: 473-8.
28. Juang CM, Chou P, Yen MS, Twu NF, Horng HC, Hsu WL. Adenomyosis and risk of preterm delivery. BJOG 2007;114(2):165-9.
29. Mochimaru A, Aoki S, Oba MS, Kurasawa K, Takahashi T, Hirahara F. Adverse pregnancy outcomes associated with adenomyosis with uterine enlargement. J Obstet Gynaecol Res 2015;41(4):529-33.
30. Ascher-Walsh CJ; Tu JL; Du Y; Blanco JS. Location of adenomyosis in total hysterectomy specimens. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2003;10: 360-2.
31. Peric H; Fraser IS. The symptomatology of adenomyosis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2006; 20: 547-55.
32. Nishida M. Relationship between the onset of dysmenorrhoea and histologic findings in adenomyosis. Am J Obstet Gynecol 1991;165: 229-31.
33. Levgur M; Abadi MA; Tucker A. Adenomyosis: symptoms, histology, and pregnancy terminations. Obstet Gynecol 2000; 95: 688-91.
34. Reinhold C; Tafazoli F; Mehio A; Wang L; Atri M; Siegelman ES; Rohoman L. Uterine adenomyosis: endo-vaginal US and MR imaging features with

histopathologic correlation. RadioGraphics 1999;19:S147-60.
35. Balogun M. Imaging diagnosis of adenomyosis. Rev Gynaecol Perinat Pract 2006;6: 63-9.
36. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, et al. Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography for diagnosis of adenomyosis. Fertil Steril. 2001;76:588–594.
37. Dueholm M, Lundorf E. Transvaginal ultrasound or MRI for diagnosis of adenomyosis. Curr Opin Obstet Gynecol. 2007;19:505–512.
38. Champaneria R, Abedin P, Daniels J, et al. Ultrasound scan and mag- netic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: systematic review comparing test accuracy. Acta Obstet Gynaecol Scand. 2010; 89:1374–1384.
39. Atri M; Reinhold C; Mehio AR; Chapman WB; Bret PM. Adenomyosis: US features with histologic correlation in an in vitro study. Radiology 2000;215: 783-90.
40. Manetta LA; Leite SP. Ultra-sonografia em Reprodução Humana. In: Ferriani RA; Navarro PAAS (Eds). Protocolos de condutas em infertilidade conjugal. Setor de Reprodução Humana, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP. 1ª Edição. São Paulo: Conexão Brasil; 2004.
41. Alabiso G, Alio L, Arena S, Barbasetti di Prun A, Bergamini V, Berlanda N, Busacca M, Candiani M, Centini G, Di Cello A, Exacoustos C, Fedele L, Fuggetta E, Gabbi L, Geraci E, Imperiale L, Lavarini E, Incandela D, Lazzeri L, Luisi S, Maiorana A, Maneschi F, Mannini L, Mattei A, Muzii L, Pagliardini L, Perandini A, Perelli F, Pinzauti S, Porpora MG, Remorgida V, Leone Roberti Maggiore U, Seracchioli R, Solima E, Somigliana E, Tosti C, Venturella R, Vercellini P, Viganò P, Vignali M, Zannoni L, Zullo F, Zupi E; Endometriosis Treatment Italian Club. Adenomyosis: What the Patient Needs. J Minim Invasive Gynecol. 2016;23(4):476-88.
42. simple sonographic sign associated with the presence of adenomyosis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015;46:126–127.
43. Togashi K; Nishimura K; Itoh K; Fujisawa I; Noma S; Kanaoka M; Nakano Y; Itoh H; Ozasa H; Fujii S. Adenomyosis: diagnosis with MR imaging. Radiology 1988;166:111-4.
44. Bazot M; Cortez A; Darai E. Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology. Hum Reprod 2001;16: 2427-33.
45. Hauth EA; Jaeger HJ; Libera H; Lange S; Forsting M. MR imagaing of the uterus and cervix in healthy women: determination of normal values. Eur Radiol 2007;17:734-42.
46. Matalliotakis IM; Katsiskis IK; Panidis DK. Adenomyosis: what is the impact on fertility? Curr Opin in Ob Gyn 2005; 17:261-4.
47. Levgur M. Therapeutic options for adenomyosis: a review. Arch Gynecol Obstet 2007; 276:1-15.
48. Osada H; Silber S; Kakinuma T; Nagaishi M; Kato K; Kato O. Surgical procedure to conserve the uterus for future pregnancy in patients suffering from massive adenomyosis. Reprod BioMed Online 2011; 22:94-9.

49. Wood C. Surgical and medical treatment of adenomyosis. Hum Reprod Update 1998;4:323-36.
50. Dietrich JE. Na update on adenomyosis in the adolescent. Curr Opin Obstetr Gynecol 2010; 22:388-92.
51. Kaunitz AM; Meredith S; Inki P; Kubba A; Sanchez-Ramos L. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometrial ablation in heavy menstrual bleeding: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol 2009;113:1104-16.
52. Sheng J; Zhang WY; Zhang JP; Lu D. The LNG-IUS study on adenomyosis: a 3-year follow-up study on the efficacy and side effects of the use of levonorgestrel intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with adenomyosis. Contraception 2009;79:189-93.
53. Grow DR, Filer RB. Treatment of adenomyosis with long-term GnRH analogues: a case report. Obstetr Gynecol 1991;78:538-9.
54. Leyendecker G; Wildt L; Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. Arch Gynecol Obstet 2009; 280:529-38.
55. Ravina JH; Herbreteau D; Ciraru-Vigneron N; Bouret JM; Houdart E; Aymard A; Merland JJ. Arterial embolisation to treat uterine myomata. Lancet 1995; 346(8976):671-2.
56. Brun JL; André G; Descat E; Creux H; Vigier J; Dallay D. Modalités et efficacité des traitements médicaux et chirurgicaux devant des ménométrorragies organiques. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2008; 37(suppl 8):S368-83.
57. McCausland AM; McCausland VM. Depth of endometrial penetration in adenomyosis helps determine outcome of rollerball ablation. Am J Obstet Gynecol 1996;174:1786-94.
58. McCausland AM; McCausland VM. Depth of endometrial penetration in adenomyosis helps determine outcome of rollerball ablation. Am J Obstet Gynecol 1998;4:350-9.
59. Fraser IA; Healy DL; Torode H; Song JY; Mamers P; Wilde F. Depot goserelin and danazol pre-treatment before rollerbal endometrial ablation for menorrhagia.Obstet Gynecol 1996;88:71-6.
60. Wang CJ; Yuen LT; Chand SD; Lee CL; Soong YK. Use of laparoscopic cytoreductive surgery to treat infertile women with localized adenomyosis. Fertil Steril 2006;86:462.e5-8.
61. Tulandi, T. Adenomyosis: na old disease deserving new attention. Mini symposium: Adenomyosis. Hum Reprod Up 1998; 4(4):311.
62. Wada S; Kudo M; Minakami H. Spontaneous uterine rupture of a twin pregnancy after a laparoscopic adenomyomectomy: a case report. J Minim Invasive Gynecol 2006;13:166-8.
63. Yazawa H; Endo S; Hayashi S; Suzuki S; Ito A; Fujimori K. Spontaneous uterine rupture in the 33rd week of IVF pregnacy after laparoscopically assisted enucleation of uterine adenomatoid tumor. J Obstet Gynaecol Res 2011; 37(5):452-7.



14 ENDOMETRIOSE

Frederico José Silva Corrêa

Ainda uma doença sub-diagnosticada e de patogênese não esclarecida. O diagnóstico depende da valorização dos sintomas clínicos. O tratamento é complexo e deve ser realizado por equipe multidisciplinar orientada por ginecologista com experiência sobre a doença

Frederico José Silva Corrêa

Definição

A endometriose é uma doença inflamatória caracterizada pela presença de glândulas e estroma endometriais fora da cavidade uterina, principalmente na região pélvica[1].

Histórico

O termo endometriose não é encontrado em artigos ou estudos na literatura antes do ano de 1925. Em pesquisa realizada por Cattell e Swinton em 1936, foram encontrados na literatura mundial menos de 20 relatos sobre o que poderia ser interpretado como endometriose na atualidade[2]. O primeiro relato sobre endometriose é creditado a Carl Von Rokitansky, que em 1860 usou o termo adenomioma para se referir a lesões endometrióticas extra-ovarianas em função da frequente presença de músculo liso com o tecido endometrial ectópico[3]. Nos anos seguintes outros relatos semelhantes de Von Recklinghausen entre 1893 e 1896[4]. Em 1896 Cullen descreveu adenomioma do ligamento redondo e em 1897, Pfannenstiel relatou um caso de lesão semelhante no septo retovaginal[4]. Russel, em 1899 fez o primeiro relato de endometriose ovariana e neste período Meyer descreveu um caso de endometriose de cicatriz abdominal[4]. Em 1908, Cullen, em seu livro *Adenomyoma of the Uterus* selecionou um capítulo para o tema adenomioma do ligamento redondo, cujos relatos são compatíveis com endometriose[4]. Em 1909, Goddard relatou dois casos de endometriose de cicatriz umbilical e Meyer descreveu um caso de endometriose do cólon sigmoide e de linfonodo mesocólico[4]. Na década seguinte, Cullen publicou outros relatos de endometriose em septo retovaginal, ligamentos uterinos e umbigo[5,6]. Em 1919 e 1920, Casler e Cullen, respectivamente, descreveram lesões ovarianas císticas recobertas por mucosa uterina normal[6,7]. Em 1921, Sampson publicou seu primeiro artigo sobre endometriose *Perforating Hemorrhagic (Chocolate) cysts of the ovary* em que descreveu exaustivamente os achados cirúrgicos de 23 casos estudados pessoalmente[8]. Sampson então se tornou uma dos maiores estudiosos da endometriose tendo publicado vários estudos sobre doença ovariana, intestinal e peritoneal[9,10,11,12].

A partir desse período outros relatos e pequenos estudos de epidemiologia surgiram sobre endometriose e algumas publicações começaram a levantar hipóteses para explicar o surgimento da doença. Com o advento da laparoscopia diagnóstica na pesquisa da dor pélvica e da infertilidade feminina, o interesse pela endometriose cresceu e nos dias atuais esta enigmática doença é responsável por milhares de publicações em toda a literatura mundial. Uma simples busca no Pubmed com o termo endometriose (*endometriosis*) nos remete a quase 18.000 artigos publicados e no site de buscas Google a mais de 8 milhões de páginas com este termo[13,14].

Epidemiologia

A endometriose é uma doença que acomete habitualmente, mulheres no período reprodutivo, ou seja, entre a menarca e a menopausa. A abordagem epidemiológica da endometriose é bastante controversa em função de inúmeros problemas metodológicos que dificultam uma analise adequada[15]. Os principais problemas são a possibilidade de a endometriose ser assintomática e a necessidade de um procedimento cirúrgico para o diagnóstico. Além disso, o diagnóstico da endometriose nem sempre é baseado na histologia e o endométrio aparentemente normal pode revelar lesões endometrióticas ao histopatológico[15]. O tipo e a intensidade dos sintomas, a maior ou menor facilidade de acesso à laparoscopia e o encontro de endometriose em pacientes submetidas a cirurgia por outro motivo (laqueadura tubária, mioma, tumor ovariano, entre outros) são fatores de viés na avaliação da prevalência da doença[16]. Estas considerações são importantes para explicar a grande variação da prevalência da endometriose entre os diversos relatos publicados na literatura mundial[15].

É estimado que a endometriose afete cerca de 10% das mulheres no período reprodutivo, ou seja, aproximadamente 100 milhões de mulheres em todo o mundo[17]. Entretanto esta estimativa carece de confirmação. Estudos populacionais utilizando registros médicos demonstraram uma incidência de 1,3/1.000 e 1,6/1.000 casos em pacientes internados em hospital e com diagnóstico cirúrgico ou histopatológico respectivamente[15]. Outro estudo que detectou uma prevalência de 2,0% de endometriose através de um questionário aplicado às habitantes de determinada área geográfica[18].

A prevalência de endometriose pode variar de acordo com as características de população avaliada, como por exemplo: pacientes inférteis, pacientes com dor pélvica crônica, pacientes assintomáticas e pacientes na pós menopausa. Matorras e Cobos em uma recente revisão sobre o assunto identificaram 52 diferentes estudos que reportaram uma prevalência de endometriose variando de 2,1% a 77,1% em mulheres inférteis submetidas a laparoscopia. Ao analisarem os dados em conjunto dos 22.904 casos, chegaram a uma prevalência de 26,13% nestes casos[15]. Os mesmos autores estudaram a prevalência de endometriose em mulheres submetidas a laparoscopia por dor pélvica e nos 33 relatos encontrados (6815 casos) a prevalência de endometriose variou de 2,15% a 83,6%, com média de 17,74% ao se analisarem os dados em conjunto[15]. Em pacientes submetidas a laparoscopia para esterilização tubária a prevalência de endometriose em 16 estudos encontrados alternou entre 1,4% e 50% com 5,68% de média na avaliação conjunta dos dados[15].

Apesar de ser diagnosticada habitualmente durante o menacme, a endometriose pode também ser encontrada em mulheres antes da menarca e após a menopausa. Alguns estudos relataram o diagnóstico de endometriose bem antes da menarca em adolescentes com dor pélvica[19,20,21,22,23]. Após a menopausa e prevalência da endometriose varia de 2% a 5% e pode se apresentar na forma de doença profunda infiltrativa e intestinal[24,25,26].

Dados da Endometriosis Association reportam que 66% das mulheres adultas referem o início dos sintomas da endometriose antes dos 20 anos de idade[27]. A prevalência de endometriose em adolescentes com dor pélvica submetidas a laparoscopia pode variar de 19% a 73%[27]. Outros estudos mostraram que 25% a 38% das adolescentes com dor pélvica crônica tem endometriose[28,29]. Foi também demonstrado que 50% a 70% das adolescentes com dor pélvica não responsiva ao tratamento clinico com anti-inflamatórios e contraceptivos orais apresentaram endometriose durante a laparoscopia[30,31].

A endometriose é a terceira causa mais importante de internação ginecológica nos Estados Unidos da América (EUA)[32]. Em entrevista por questionário realizada naquele país, o número médio de dias de repouso por ano foi de 17,8 em decorrência da doença[33]. A estimativa anual de gastos com a endometriose é de mais de US$ 22 bilhões somente nos EUA[34]. Estes dados mostram a relevância da doença do ponto de vista social.

Apesar de existir um razoável conjunto de evidências para demonstrar a associação entre endometriose e infertilidade, uma relação de causa e efeito ainda não foi totalmente estabelecida. Vários mecanismos têm sido propostos para esclarecer esta associação entre endometriose e infertilidade. Entretanto muitos destes ainda necessitam de estudos para confirmação.

Os principais mecanismos envolvidos neste processo são[15]:
- Distorção da anatomia pélvica
- Função peritoneal alterada
- Alterações imunológicas
- Anormalidades endócrinas e ovulatórias
- Implantação embrionária alterada

Etiopatogenia

A etiologia e a patogênese da endometriose ainda não foram completamente elucidadas. Muitas teorias foram propostas até hoje, mas nenhuma delas foi capaz de isoladamente explicar o surgimento e o desenvolvimento da endometriose em seus vários aspectos. A teoria da implantação ou da menstruação retrógrada ou simplesmente a teoria de Sampson tem ganhado força nos últimos anos e seu mecanismo é amplamente aceito ao explicar e presença de tecido endometrial ectópico. Entretanto, esta teoria não consegue explicar por que as células endometriais eliminadas pelas tubas na cavidade abdominal não se comportam de forma semelhante em todos os casos, já que o refluxo menstrual ocorre em mais de 90% das mulheres e a endometriose em apenas 10% delas. As células endometriais regurgitadas pelas trompas devem apresentar capacidade de sobrevivência, adesão, proliferação, invasão e neovascularização para que a endometriose se desenvolva[35].

Existem atualmente fortes indicativos de que fatores imunológicos - inflamatórios participam de forma importante no desenvolvimento da endometriose. Está bem estabelecido que em mulheres com endometriose o fluido peritoneal está apresenta alterações no número de células, na atividade celular e na produção de uma ampla variedade de citocinas que em conjunto favorecem ou induzem a proliferação

endometrial ectópica[36]. Os macrófagos estão aumentados em quantidade no fluido peritoneal de pacientes com endometriose, mas as células Natural Killer (NK) e os linfócitos T estão diminuídos nestas pacientes. As principais citocinas encontradas no fluido peritoneal de pacientes com endometriose são: Interleucina (IL)-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, interferon-g, fator de necrose tumoral (TNF)-a, quimiocina regulada sob ativação, expressa e secretada por células T normais (RANTES), proteína quimiotática monocítica (MCP)-1, fator estimulador de colônia de macrófago (MCSF), fator de crescimento transformante (TGF)-b, e fator de crescimento vascular endotelial (VEGF)[36].

Outra teoria desenvolvida para explicar a endometriose é a da metaplasia celômica. De acordo com esta teoria, o epitélio celômico sofreria um processo de transformação em tecido endometrial. Desta forma seria possível também explicar a endometriose pélvica peritoneal, profunda infiltrativa e ovariana. Esta hipótese também contempla os casos de endometriose em mulheres com agenesia tubária bilateral em que o refluxo de tecido endometrial menstrual não ocorre[35].

De acordo com alguns autores a endometriose poderia ser separada em três diferentes formas de doença com patogênese diferente: a endometriose peritoneal superficial, a endometriose ovariana profunda e a endometriose infiltrativa profunda de septo retovaginal[37].

Tanto a teoria da implantação quanto a teoria da metaplasia celômica foram idealizadas no inicio do século passado e vem sendo discutidas e defendidas por diferentes estudiosos com novos fatos e argumentos que de certa forma são capazes de justificar ambas as hipóteses[35].

A disseminação linfática e hematogênica são importantes para explicar o surgimento de lesões abdominais distantes da pelve e em outros órgãos extra pélvicos[35].

Estudos de biologia molecular identificaram um grande número de genes que estão diferentemente expressos no endométrio tópico e ectópico de pacientes com endometriose e em mulheres com e sem endometriose. Entretanto, a endometriose é uma doença extremamente complexa e a identificação de um único gene ou pequeno grupo de genes responsáveis é improvável. Acredita-se, portanto, que a endometriose seja uma doença poligênica (determinada por alterações em vários genes) e epigenética (expressão variável de genes normais)[38]. Mais estudos devem ser realizados para melhor definição do verdadeiro papel de determinados genes no desenvolvimento da endometriose.

A associação entre alterações no sistema imunológico e endometriose já e reconhecida desde os anos 1980. Questiona-se ainda se tais alterações são a causa ou consequência da doença. Modificações na resposta Th1 e Th2, bem como nas células T, células B, macrófagos, células NK[39,40].

Dmowski e Braun propõem que o desenvolvimento da endometriose é resultado de um balanço alterado entre a capacidade do sistema imune em eliminar células em localização anormal e alterações nas células endometriais facilitando sua sobrevivência[39].

DIAGNÓSTICO

Estudos em diferentes países tem demonstrado um retardo no diagnóstico da endometriose. O tempo decorrido entre o inicio dos sintomas da doença e o seu diagnóstico é prolongado.

Um trabalho realizado com mulheres com endometriose identificou uma demora de 11,7 anos e 7,9 anos no diagnóstico da doença nos Estados Unidos (EUA) e no Reino Unido respectivamente[41].

No Brasil, estudo semelhante foi realizado na Universidade de Campinas e os resultados mostraram um tempo de demora médio de 7,0 anos para o diagnóstico da endometriose após o inicio dos sintomas.

Entretanto, nas pacientes em que os sintomas começaram antes dos 19 anos de idade, o tempo para o diagnóstico foi de 12,1 anos, dos quais dois anos foi o período médio até a procura de auxilio médico[42].

As causas prováveis de tamanho retardo no diagnóstico da doença estão relacionadas à própria paciente e sua família e aos profissionais médicos. A mulher muitas vezes não conhece as características normais da menstruação e acredita que as cólicas menstruais são eventos normais adiando a procura de auxílio médico.

Os profissionais de saúde, mesmo os médicos, que também percebem a cólica menstrual como um sintoma natural do período e não valorizam o achado. Além disso, a necessidade de um procedimento cirúrgico para o diagnóstico da endometriose, em decorrência da baixa especificidade dos sintomas e da baixa acurácia dos métodos diagnósticos contribuem de forma relevante para o diagnóstico tardio da doença[41,42].

História clínica e exame físico

O diagnóstico da endometriose pode ser sugerido pelos sinais e sintomas da doença observados na história clinica e no exame físico. Segundo dados da Endometriosis Association publicados em 2003, cerca de dois terços das mulheres com endometriose iniciaram seus sintomas antes dos 20 anos de idade[43]. O principal sintoma relacionado à endometriose é a dismenorreia.

Outros sintomas como a dor pélvica crônica acíclica e a dispareunia também são frequentes. A infertilidade conjugal também é um achado comum na endometriose. Distensão abdominal, diarreia, obstipação intestinal, disquezia, hematoquezia, disúria, hematúria, sangramento irregular ou aumentado também são encontrados em mulheres com a doença[42,43,44].

A correlação entre tipo de sintoma ou estádio da endometriose e as características das lesões (tipo, localização, tamanho e profundidade) tem-se mostrado inconsistente em decorrência de trabalhos com resultados contraditórios[45,46,47,48,49]. Vercellini *et al*., em 2007, publicaram estudo comparando características das lesões de endometriose e estadiamento da doença em 1054 pacientes submetidas a diagnóstico cirúrgico. Os autores concluíram que a correlação entre lesões e estádio da doença é marginal e inconsistente[50].

A acurácia dos sintomas no diagnóstico da endometriose tem sido alvo de estudos há muitos anos. Em

recente revisão sistemática publicada em 2008, foi avaliada a acurácia dos sintomas dolorosos no diagnóstico da endometriose reunindo 19 estudos e um total de 4540 pacientes[51]. Os autores encontraram um valor preditivo positivo de 45% para história de dor pélvica. Ao analisarem os sintomas individualizados (dismenorreia, dispareunia e dor pélvica crônica) identificaram que a dismenorreia foi o sintoma com a melhor sensibilidade e especificidade de 65% e 70% respectivamente[51]. Portanto, estes sintomas não podem ser recomendados como métodos diagnósticos ou mesmo testes de rastreamento[52].

O exame físico é etapa fundamental na avaliação diagnóstica e deve ser realizado de forma sistemática. A acurácia do exame físico no diagnóstico da endometriose depende da localização e extensão das lesões. Habitualmente, exame físico geral se encontrará normal. O exame do abdome, através da inspeção e palpação, é importante na identificação de lesões de endometriose na parede abdominal, nas regiões inguinais e nas cicatrizes cirúrgicas e naturais (umbilical) pela presença de tumefação ou hipersensibilidade na área acometida. Além disso, pode permitir a localização de pontos dolorosos no abdome pela palpação profunda[53,54].

O exame ginecológico pode contribuir de maneira mais significativa no diagnóstico da endometriose, especialmente nos casos de lesões profundas e de fundo de saco posterior. O exame especular permite a visualização de lesões nodulares em fundo de saco vaginal, de coloração azulada sugestivas de endometriose profunda. O toque vaginal permite a identificação de nódulos endurecidos e dolorosos em FSP, espessamentos dos ligamentos uterossacros, tumores ou retrações na região pélvica. A posição retrovertida e fixa do útero, bem como a fixação e aumento de volume dos ovários são sinais sugestivos de endometriose[54]. Abrão *et al.*, encontraram uma acurácia de 63,4% e 54,8% do toque vaginal no diagnóstico de lesões de endometriose profunda intestinal (retossigmoide) e retrocervical, respectivamente[53]. O exame ginecológico deve preferencialmente ser realizado no período menstrual para aumentar a sensibilidade do método[54].

Marcadores séricos

Os marcadores ideais devem apresentar alta sensibilidade e alta especificidade, ter um excelente valor prognóstico e apresentar uma boa correlação com a severidade da doença. A identificação de um marcador bioquímico eficaz e confiável para endometriose pode facilitar o diagnóstico da doença que ainda é feito através da laparoscopia com comprovação histológica.

Nas últimas décadas vários estudos tentam relacionar os níveis séricos de CA-125 à endometriose. O CA-125 é uma glicoproteína de membrana de alto peso molecular e é expressa em todos os tecidos derivados do epitélio celômico embrionário, incluindo o endométrio, endocérvice, tubas uterinas, peritônio, pleura e pericárdio. Devido a sua ampla distribuição na pelve feminina, o CA-125 pode estar elevado no sangue periférico em uma variedade de patologias benignas e malignas,

especialmente de causa ginecológica como endometriose, adenomiose, mioma uterino, DIP, câncer de ovário entre outros. O CA-125 apresenta portanto, baixa sensibilidade e especificidade e seu uso não é indicado como teste diagnóstico de rotina para endometriose[52]. Em uma meta-análise de 23 estudos, Mol et al., demonstraram uma melhor performance do CA-125 em pacientes com endometriose estádio III/IV ou endometriomas que em pacientes com estádio I/II da doença[55]. Outro estudo mais recente mostrou valor preditivo negativo de 78% com CA-125 < 20U/ml e valor preditivo positivo de 92,9% com CA-125 > 30U/ml, mas com incerteza quando os valores foram entre 20 e 30 U/ml[56]. A utilidade do CA -125 no seguimento das pacientes com endometriose para observação de recorrência é limitada.

Outros marcadores vêm sendo estudados para uso isolado ou em associação mas os resultados são frustrantes. O CA-19.9 e a IL-6 não se mostraram eficazes no diagnostico da endometriose[57]. Estudos italianos mostraram que a urocortina e a folistatina apresentaram boa sensibilidade para endometriose severa (estádio III / IV) com endometrioma, mas outros estudos são necessários para comprovação da utilidade destes marcadores[58,59]. A busca por um marcador realmente útil no diagnóstico da endometriose ainda é motivo de inúmeros estudos publicados nos últimos anos, mas nenhum deles justifica seu uso na prática clinica diária.

Diagnóstico de imagem

O diagnóstico da endometriose é dificultado pela irregularidade dos sintomas e dos sinais e pela variedade de tipos de lesões provocadas pela doença. Durante muitos anos a avaliação das lesões de endometriose só era possível através da cirurgia, em especial a laparoscopia. Nas duas últimas décadas, vários estudos relacionados a avaliação de métodos diagnósticos de imagem para a endometriose foram publicados. É importante no diagnóstico pré-operatório da endometriose, separar a doença em endometriose peritoneal superficial, endometriose ovariana profunda e endometriose infiltrativa profunda.

A endometriose profunda infiltrativa é definida como aquela em que a lesão ultrapassa 5mm de profundidade e a endometriose ovariana profunda como as lesões císticas ovarianas (endometriomas). A acurácia dos métodos de imagem varia de acordo com o tipo de lesão encontrada. Os exames de imagem mais utilizados no diagnóstico da endometriose são a ultrassonografia transvaginal (USG-TV), a ultrassonografia endorretal (USG-ER) e a ressonância nuclear magnética (RNM)[60,61].

- Endometriose superficial Peritoneal e ovariana

Os exames de imagem utilizados no diagnóstico da endometriose não têm utilidade na detecção de lesões de endometriose superficial. As lesões superficiais (<5mm) dificilmente são visualizadas seja pela USG-TV, USG-ER ou RNM[52,60,61].

A acurácia dos métodos nestes casos é muito baixa e a conduta não pode se basear apenas nos achados destes exames[52,60,61].

- Endometriose ovariana cística (endometrioma de ovário)

Os endometriomas ovarianos são caracterizados à USG-TV como cistos com ecos internos de baixa intensidade, difusos e focos hiperecogênicos na parede do cisto[52,60]. A USG-TV apresenta alta sensibilidade e especificidade no diagnóstico dos endometriomas ovarianos especialmente acima de 2,0cm de diâmetro. *Guerriero et al.* em 1998 avaliaram USTV associado ao doppler colorido no estudo de massas anexiais e encontraram sensibilidade de 97%, especificidade de 90% e valor preditivo positivo e negativo de 95% no diagnóstico do endometrioma ovariano[62]. Moore *et al.*, em revisão sistemática identificaram 38 trabalhos avaliando o uso da USG-TV no diagnóstico da endometriose, mas somente 7 foram considerados para a análise. Os autores concluíram que a USG-TV é um método útil no diagnóstico e na exclusão da presença de endometrioma de ovário[63].

A RNM é considerada a segunda linha no diagnóstico do endometrioma ovariano nos casos duvidosos em função da dificuldade de acesso e seu custo maior que da USG-TV. Apresenta sensibilidade e especificidade acima de 96% mesmo em endometriomas menores acima de 1,0cm[64].

- Endometriose profunda infiltrativa(intestinal, retrocervical e vaginal)

A endometriose profunda pode ser divididas de acordo com a localização da lesão: região retrocervical (torus uterino, ligamentos uterossacros), vagina, intestino (retossigmoide, apêndice, delgado) e vias urinárias (bexiga e ureter)[61].

Na última década, vários estudos avaliando a acurácia da USG-TV, USG-ER e RNM no diagnóstico da endometriose profunda foram publicados. O tamanho, o número de lesões, as camadas da parede intestinal comprometidas, a circunferência da alça envolvida e a distância da borda anal são informações importantes para o planejamento cirúrgico em pacientes com lesões intestinais.

Estudos mostraram uma excelente sensibilidade e especificidade da USG-TV no diagnóstico de endometriose intestinal de retossigmoide (Tabela 1)[53,65,66]. É importante ressaltar que a USG-TV neste caso é realizada com preparo intestinal e com protocolo específico que favorecem a acurácia do método. As lesões retrocervicais também são bem avaliadas pela USG-TV com preparo intestinal. Abrão *et al.*, 2007 encontraram sensibilidade e especificidade de 95% e 98% respectivamente nas lesões retrocervicais com a USG-TV[53].

Tabela 1. Sensibilidade e especificidade da USG-TV no diagnóstico de endometriose de retossigmoide [53,65,66]

Autores	Sensibilidade	Especificidade
Bazot et al., 2003	95%	100%
Pyketty et al, 2009	90%	96%
Abrão et al., 2007	98%	100%

A ultrassonografia transretal (USG-TR) ou endorretal (USG-ER) também demonstra boa acurácia no diagnóstico das lesões de retossigmoide, mas com resultados aquém dos obtidos com a USG-TV em alguns estudos[65,67]. Pyketty *et al.*, no entanto não encontraram diferença significativa entre a USG-TV e a USG-TR[66]. É um método que avalia a profundidade da lesão na parede do intestino e a distância até a borda anal[68]. A USG-ER tridimensional apresenta bons resultados na avaliação da endometriose de retossigmóide[69].

A RNM apresenta acurácia próxima à da USG-TV na detecção de endometriose de retossigmoide, com vantagem em relação a este método nos pequenos endometriomas e nas lesões de porções mais altas do sigmoide e da pelve[52]. As lesões retrocervicais são melhor avaliadas pela USG-TV, quando comparada à RNM[53]. As maiores dificuldades relacionadas à RNM são alto custo e dificuldade de acesso, além de necessidade de treinamento e expertise na identificação das lesões[52].

As lesões de vagina são bem avaliadas tanto pela USG-TV quando pela RNM. O uso de gel vaginal durante o exame é de grande auxílio na detecção e na avaliação da profundidade da endometriose na parede vaginal determinando a necessidade ou não de ressecção de porção da vagina[61].

- Endometriose de vias urinárias

A endometriose de bexiga com comprometimento do músculo detrusor e a estenose ureteral com hidronefrose, por endometriose de ureter ou compressão extrínseca provocada pela doença, podem ser diagnosticados pelos métodos tradicionais. A urografia excretora, a RNM, a urorressonância e a USG podem avaliar a presença de lesões de bexiga bem como de hidronefrose. Bazot *et al.*, relataram sensibilidade de 71% e 88% e especificidade de 100% e 99% da USG-TV e RNM respectivamente no diagnóstico de endometriose de bexiga[70,71].

Diagnóstico cirúrgico

Apesar de todo o esforço dedicado ao diagnóstico pré-operatório da endometriose a confirmação da doença ainda depende da abordagem cirúrgica na maioria dos casos. A endometriose superficial não permite o diagnóstico clínico-laboratorial e a suspeita remete à confirmação preferencialmente por laparoscopia. As lesões profundas, quando avaliadas adequadamente em centros e serviços especializados tem grandes chances de serem diagnosticadas clinicamente[52,60,61].

CLASSIFICAÇÃO

Várias classificações já foram propostas para a endometriose, mas nenhuma delas conseguiu abranger de forma completa os objetivos esperados.

A mais utilizada em todo o mundo atualmente é a classificação revisada de Associação Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM) de 1996, que serve de base para o estadiamento da doença e para referência de estudos comparativos (Figura 1). Esta classificação é alvo de muitas críticas, em especial por não guardar boa correlação entre os sintoma de dor e a infertilidade com o estádio da doença.

Nome:________________________ **Data**__________
Estágio: I (Mínima)–1-5 **Laparoscopia**__________ **Laparotomia**__________
II (Leve)–6-15 **Fotografia**__________
III (Moderada)–16-40 **Tratamento recomendado**__________
IV (Severa)- >40 ____________________
Total__________ **Prognóstico**__________

	ENDOMETRIOSE	< 1cm	1-3cm	> 3cm
Peritônio	Superficial	1	2	4
	Profunda	2	4	6
Ovário	Dir. Superficial	1	2	4
	Profunda	4	16	20
	Esq. Superficial	1	2	4
	profunda	4	16	20
	OBLITERAÇÕES DE FUNDO DE SACO POSTERIOR	Parcial		Completa
		4		40
	ADERÊNCIAS	< 1/3 encapsulado	1/3 - 2/3 encapsulado	> 2/3 encapsulado
Ovário	Dir. Fina	1	2	4
	Densa	4	8	16
	Esq. Fina	1	2	4
	Densa	4	8	16
Trompa	Dir. Fina	1	2	4
	Densa	4*	8*	16
	Esq. Fina	1	2	4
	Densa	4*	8*	16

Implantes V______**% B**______**% P**______**% (total de ser 100%)**
Endometriose adicional________________________
Patologias associadas________________________

Figura 1. Classificação da endometriose (ASRM).

Outros autores advogam que a endometriose deveria ser classificada de acordo com seu aspecto morfológico em[73]:

- Endometriose peritoneal superficial
- Endometriose ovariana cística (endometrioma)
- Endometriose infiltrativa profunda
- Endometriose extrapélvica

Nisolle e Donnez 1997, defendem que em função da heterogeneidade dos sintomas, da patogênese, da localização e do comportamento da doença, a endometriose peritoneal, ovariana e profunda deveriam ser consideradas doenças diferentes[73].

Não há ainda uma classificação excelente para a endometriose, que consiga demonstrar uma boa correlação entre o tipo, extensão e localização das lesões com os sintomas de dor e infertilidade, com o prognostico reprodutivo e com o seguimento da paciente. Novas propostas vêm sendo

estudadas mas nenhuma delas conseguiu abranger de forma satisfatória essa doença heterogênea.

TRATAMENTO

A endometriose é uma doença benigna crônica que deve ser tratada quando pelo menos um dos sinais está presente: a dor e a infertilidade. Entretanto, a indicação de tratamento e o tipo de tratamento são escolhidos de acordo com a presença ou não de sintomas nos casos de infertilidade, endometriose peritoneal superficial, endometriomas ovarianos e endometriose infiltrativa profunda (intestinal, urinária, retrocervical).

A cirurgia é o tratamento de escolha para a endometriose e pode ou não ser seguida por tratamento clínico medicamentoso no pós-operatório, de acordo com cada caso. Os resultados em relação a melhora de dor são semelhantes seja a cirurgia feita por laparoscopia ou por laparotomia. No entanto, a laparoscopia é uma técnica minimamente invasiva com vantagens já conhecidas como menor trauma, menor tempo de recuperação, menor uso de analgésicos e menor risco de infecção entre outros quando comparado a laparotomia.

A característica crônica e recorrente da doença tem levado ao uso do tratamento clínico, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida da paciente e diminuir as reoperações frequentes. Em situações especificas o tratamento sem confirmação cirúrgica prévia da endometriose pode ser utilizado.

Tratamento clínico

O tratamento clínico da endometriose pode ser indicado os sintomas dolorosos da doença. O uso de terapia hormonal para endometriose teve inicio há mais de cinco décadas e tem sido usada até os dias atuais. Neste período houve uma evolução importante com surgimento de novas drogas e novas composições (p.ex.: contraceptivos orais, danazol, análogos do GnRH, gestrinona, inibidores da aromatase, Dienogeste, DIU medicado com progesterona).

O tratamento clinico da endometriose envolve alterações hormonais com objetivo de produzir um estado de pseudogravidez, pseudomenopausa ou anovulação crônica. Portanto, não está indicado no tratamento da infertilidade provocada pela endometriose. O estado de hipoestrogenismo provocado por estas drogas induz a atrofia do endométrio ectópico além permitir o controle dos sintomas dolorosos possivelmente por diminuição da produção de prostaglandinas e citocinas com menor estimulação das fibras nervosas[74].

As drogas mais utilizadas no tratamento clinico da endometriose são:

- Estroprogestativos (cíclicos ou contínuos)
- Progestágenos
- DIU com levonorgestrel
- Análogos do GnRH

Estudos mostram que o uso de estroprogestativos (pílula combinada), progestágenos, DIU de levonorgestrel, análogos do GnRH e danazol é eficaz na diminuição dos sintomas dolorosos da endometriose. Não existem diferenças estatisticamente significantes em relação aos resultados no alivio dos sintomas de dor entre estes medicamentos[75,76,77,78]. Entretanto, os efei-

tos colaterais podem variar bastante de acordo com a medicação utilizada. O danazol e os GnRH-a apresentam efeitos colaterais mais frequentes e mais importantes que os contraceptivos orais e os progestágenos[75,76,77,78].

O tratamento clínico é habitualmente utilizado após o tratamento cirúrgico, na diminuição da recorrência dos sintomas e das lesões de endometriose.

Não existem dados na literatura que justifiquem a realização de tratamento clinico pré-operatório com intenção de facilitar a cirurgia[79]. Em função da boa tolerabilidade, baixa incidência de efeitos colaterais e custo, a terapia medicamentosa de primeira linha para endometriose inclui o uso de pílulas estroprogestativas e progestágenos[74].

Contraceptivos orais combinados

As pílulas anticoncepcionais combinadas induzem a supressão ovariana através de *feedback* negativo na hipófise com inibição da produção de estrogênio e redução da produção de prostaglandina com consequente diminuição do estado inflamatório.

O uso cíclico ou continuo dos contraceptivos melhora sobremaneira os sintomas de dismenorreia e dor pélvica acíclica. Alguns estudos demonstraram melhor resultado na diminuição da dor com o uso continuo em comparação ao uso cíclico dos contraceptivos.

A boa tolerabilidade e baixo impacto metabólico fazem com que esta terapia estroprogestativa seja considerada efetiva no tratamento adjuvante dos sintomas da endometriose[80].

Progestágenos

Acetato de medroxiprogesterona

O acetado de medroxiprogesterona é efetivo no tratamento dos sintomas dolorosos da endometriose tanto no uso por via oral quanto por via injetável de depósito. Estudos demonstraram que ambas as vias de uso apresentam efetividade semelhante aos análogos do GnRH na redução da dor e na melhora da qualidade de vida. A dose ideal por via oral ainda não é bem definida. No uso injetável é utilizada habitualmente a aplicação intramuscular de 150mg a cada 90 dias. Dentre os efeitos colaterais mais importantes estão a acne, ganho de peso e sangramento irregular.

Noretindrona e Dienogeste

O dienogeste é estruturalmente relacionado à família da noretindrona, ambos progestágenos derivados da 19 nortestosterona com diferenças farmacológicas pequenas. A noretindrona tem forte atividade progestogênica e androgênica enquanto o dienogeste tem atividade progestogênica e antiandrogênica. Um estudo randomizado comparou o uso do acetado de Noretindrona 2,5mg por dia com o uso de pílula combinada (10mcg de EE + 3mg de ciproterona) no tratamento de pacientes com endometriose de septo retovaginal. Após 12 meses de tratamento 74% e 92% das pacientes encontravam-se livres dos sintomas de dispareunia e dismenorreia respectivamente. Os resultados foram semelhantes ao observado no grupo que usou pílula combinada[74,80].

Uma revisão sistemática, publicada recentemente, com oito ensaios clínicos randomizados entre 2002 e 2011. Foram incluídas 1273 pacientes com endometriose sintomática em que comparou-se Dienogeste com placebo ou agonistas do GnRH em relação à melhora dos sintomas dolorosos. Esta revisão mostrou que o Dienogeste a 2 mg / dia foi superior ao placebo na redução da dor pélvica, mas com resultados equivalentes aos agonistas da GnRH (buserelina, leuprorelina, acetato de leuprolida e triptorelina) no controle dos sintomas de dor associados à endometriose. Mesmo em tratamentos prolongados (até 52 semanas) o Dienogeste se mostrou eficaz e com efeitos secundários toleráveis[81].

O uso prolongado de Dienogeste parece favorecer um efeito cumulativo em relação à melhora dos sintomas de dor da endometriose. Dois estudos demonstraram progressiva diminuição dos sintomas de dor e sangramento irregular durante tratamento continuado[82,83,84].

Sistema intrauterino com levonorgestrel (SIU-LNG)

O SIU-LNG apresenta boa efetividade no tratamento dos sintomas dolorosos da endometriose, especialmente a dismenorreia. Após 1 ano de uso do SIU-LNG 87,5% das pacientes relataram diminuição dos sintomas de dor. Das mulheres com endometriose que usaram o SIU-LNG por 3 anos ou mais após a inserção 82,6% apresentaram escore visual analógico de dor 3[74]. Em recente revisão da Cochrane, baseado em 3 ensaios randomizados, os autores concluíram que existe evidencia limitada mas consistente de que o SIU-LNG reduz a recorrência de dismenorreia após cirurgia de endometriose[85].

Análogos do GnRH

Os análogos agonistas do GnRH vem sendo utilizado há décadas no tratamento da endometriose. O uso prolongado dos agonistas do GnRH promove uma diminuição na secreção de FSH e LH pela hipófise levando a um quadro de hipoestrogenismo. Além de inibir a produção de estrogênio pelos ovários, os agonistas do GnRH apresentam efeitos diretos no endométrio tópico e nas lesões de endometriose. Hoje, a terapia com esta droga é a segunda ou terceira linha no tratamento dos sintomas de dor provocados pela doença. Vários estudos randomizados demonstraram bom resultado no alivio da dor variando de 50% a 90% com superioridade em relação ao placebo mas sem diferença significativa em relação aos progestágenos, pílulas estroprogestativas, SIU-LNG e danazol. Os efeitos colaterais e o elevado custo da medicação tornam seu uso mais restrito. Entretanto, estudos tem demonstrado que a perda de massa óssea provocada pelo hipoestrogenismo prolongado (maior que 6 meses) pode ser evitada com uso de terapia *add-Sback* com acetato de noretindrona associado ou não ao estrogênio[84].

Os anti-inflamatórios não hormonais (AINH) são amplamente utilizados no tratamento da dor pélvica crônica. Em revisão de 2008 da Biblioteca Cochrane os autores concluíram que não existem evidências de que o

uso de AINH é eficaz no alívio dos sintomas dolorosos da endometriose[86].

Novas drogas como os inibidores da aromatase, as estatinas, agentes antiangiogênicos tem sido pesquisadas no tratamento da endometriose. Descobertas sobre os mecanismos gênicos, proteicos, imunológicos e bioquímicos da endometriose tem levado a pesquisa de novas opções terapêuticas[87].

Tratamento cirúrgico

A indicação do tratamento cirúrgico da endometriose depende do quadro clínico, das características da paciente, do desejo de gravidez, da presença de infertilidade e das características das lesões. É importante a avaliação pré-operatória adequada para identificação do número, tamanho e localização das lesões assim como o grau de invasão dos órgãos pélvicos como ovário, vagina, septo retovaginal, região retrocervical, trato urinário ou digestivo. A má resposta ao tratamento clínico empírico ou não é uma indicação ao tratamento cirúrgico[95].

Ao inicio da avaliação intra-operatória deve-se realizar inventário de toda e pelve e abdome de forma minuciosa para observação de todas as lesões e estabelecimento da tática operatória.

- Endometriose peritoneal superficial

As lesões de endometriose superficial podem se apresentar em várias formas distintas (vesículas, máculas, lesões negras, avermelhadas, falhas peritoneais). Os focos de endometriose podem ser destruídos por eletrocirurgia e LASER ou ressecados com tesoura ou monopolar. Os sintomas dolorosos melhoram em 50% a 70% dos casos após a cirurgia. Os guidelines da ASRM (American Society of Reproductive Medicine), ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) e RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) orientam que as pacientes inférteis com endometriose estádio I e II se beneficiam do tratamento cirúrgico por laparoscopia com destruição das lesões[89,90,91].

- Endometrioma ovariano

A abordagem cirúrgica dos endometriomas ovarianos deve ser feita de maneira muito cuidadosa. As cirurgias de ablação ou de exérese da cápsula do endometrioma levam a uma diminuição dos folículos ovarianos. Cirurgias repetidas nos ovários podem levar a perda importante destes com consequente diminuição da reserva ovariana. Endometriomas pequenos (< 3cm) em pacientes assintomáticas, em especial aquelas submetidas a cirurgias prévias, podem ser tratados de forma conservadora e acompanhados com exame clinico e USG. A cirurgia com melhores resultados em termos de recidiva dos sintomas e dos endometriomas é a exérese cirúrgica da cápsula do cisto[92,93].

- Endometriose retrocervical, ligamento útero-sacro, vaginal e de septo retovaginal

As lesões de endometriose profunda infiltrativa devem ser ressecadas cirurgicamente em pacientes sintomáticas. Os ligamentos uterossacros precisam ser retirados em caso de lesão. A vagina deve ser excisada para retirada das lesões vaginais e a sutura feita por laparoscopia ou via vaginal.

Estudos mostram melhora dos sintomas dolorosos após cirurgia para exerese destas lesões[94].

- Endometriose intestinal

Estudos recentes tem comprovado a melhora dos sintomas de dor em avaliações subjetivas e objetivas após cirurgia de exérese completa das lesões[95]. Apesar destes resultados a indicação do tratamento cirúrgico da endometriose intestinal deve ser bastante criteriosa devido ao risco de complicações. Pacientes assintomáticas podem ser acompanhadas clinicamente com exame físico e exames de imagem.

As duas formas de abordagem das lesões intestinais de endometriose são a ressecção discoide ou a ressecção segmentar do retossigmoide[95,96,97]. Lesões com até 20mm de diâmetro em geral podem ser retiradas com ressecção discoide.

A via laparoscópica permite a realização adequada do tratamento de forma menos invasiva com taxas de conversão de cerca de 8%. As principais complicações são as fistulas, deiscências de anastomose, disfunções vesicais e intestinais, infecções e hemorragia. A cirurgia deve preservar os plexos nervosos hipogástricos[96,97].

Alguns estudos relatam taxas de gravidez de 40% a 50% após ressecção de endometriose intestinal com ou sem ressecção colorretal[91].

- Endometriose vesical

A endometriose do trato urinário é relativamente incomum, ocorrendo em cerca de 1% das pacientes com endometriose[99]. A abordagem da endometriose do trato urinário visa a exérese das lesões vesicais de ureterais, ureterólise, ressecção de segmento de ureter com reanastomose ou reimplante ureteral.

CONCLUSÃO

A endometriose permanece uma doença enigmática, crônica e de difícil controle. Apresenta uma variedade de formas e locais de acometimento levando a quadro clinico diverso. O diagnóstico da doença profunda é alcançado com boa acurácia pelos métodos de imagem. O tratamento clinico é eficaz na diminuição dos sintomas mas não na remissão da doença. O tratamento cirúrgico é indicado em pacientes sintomáticas.

A cirurgia deve ter como objetivo a retirada de todas as lesões presentes. A cirurgia incompleta é o maior fator de risco para recorrências das lesões e dos sintomas.

A endometriose deve ser tratada por equipe multidisciplinar com ginecologista, urologista, proctologista, psicólogo, fisioterapeuta, psiquiatra entre outros.

Referências

1. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. Lancet 2004;364:1789-99.
2. Cattell RB, Swinton NW. Endometriosis with particular reference to conservative treatment. New Engl J Med 1936;341–6.
3. Rokitansky C. Ueber uterusdrusen-neubildung im uterus und ovarialsarcomen. Zkk Gesellsch d Aerzte zu Wein 1860;37:577.
4. von Recklinghausen F. Die adenomyome und cystadenome der uterus und tubenwandung; ihre abkunft von resten des wolffschen körpers. Im anhang: Klinische notizen zu den volumniosen adenomyomen des uterus. von WA Freund, Berlin, Hirschwald;1896.
5. Cullen TS. The distribution of adenomyomata containing uterine mucosa. NY State J Med 1919;19:295–9.
6. Cullen TS. The distribution of adenomyoma containing uterine mucosa. Arch Surg 1920;1:215–83.
7. Casler DB. A unique, diffuse uterine tumor, really an adenomyoma, with stroma, but no glands. Menstruation after complete hysterectomy due to uterine mucosa in remaining ovary. Tr Am Gynecol Soc 1919;40:68–84.
8. Sampson JA. Perforating hemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary. Their importance and especially their relation to pelvic adenomas of endometrial type ("adenomyoma" of the uterus, rectovaginal septum, sigmoid, etc.). Arch Surg 1921;3:245–323.
9. Sampson JA. Perforating hemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary. Am J Obstet Gynecol 1921;2:526–33.
10. Sampson JA. Ovarian hematomas of endometrial type (perforating hemorrhagic cysts of the ovary) and implantation adenomas of endometrial type. Bost Med Surg J 1922;186:445–56.
11. Sampson JA. Intestinal adenomas of endometrial type. Their importance and their relation to ovarian hematomas of endometrial type (perforating hemorrhagic cysts of the ovary). Arch Surg 1922;5:217–80.
12. Sampson JA. The life history of ovarian hematomas (hemorrhagic cysts) of endometrial (mullerian) type. Am J Obstet Gynecol 1922;4:451–512.
13. PubMed. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=endometriosis.
14. Google.http://www.google.com.br/search?hl=ptBR&rlz=1G1GGLQ_EN-ZZ306&q=endometriosis&aq=f&aqi=g2&aql=&oq=. Acesso em 13/02/2011.
15. Matorras R, Cobos P. Epidemiology of endometriosis. In: Juan A García--Velasco & Botros RMB Rizk. Endometriosis: current management and future trends. New Delhi. Jaypee Brothers Medical Publishers. 2010;10-18.
16. Missmer S, Cramer D. The epidemiology of endometriosis. Obstet Gynecol Clin N AM 203;30:1-19.
17. Hummelshoj L. Endometriosis - How Big is the problem? In: Juan A García-Velasco & Botros RMB Rizk. Endometriosis: current management and future trends. New Delhi. Jaypee Brothers Medical Publishers. 2010;3-9.
18. Moen MH, Schei B. Epidemiology of endometriosis in a Norwegian coun-

ty. Acta Obstet Gynecol Scand 1997;76:559-62.
19. Reese KA, Reddy S, Rock JA. Endometriosis in an adolescent population: the Emory experience. J Pediatr Adolesc Gynecol 1996;9:125–8.
20. Batt RE, Mitwally FM. Endometriosis from thelarche to midteens: pathogenesis and prognosis, prevention and pedagogy. J Pediatr Adolesc Gynecol 2003;16:337– 47.
21. Reese KA, Reddy S, Rock JA: Endometriosis in an adolescent population: The Emory experience. J Pediatr Adolesc Gynecol 1996; 9:125.
22. Laufer MR: Premenarcheal endometriosis without an associated obstructive anomaly: Presentation, diagnosis, and treatment. Fertil Steril 2000; 74:S15.
23. Marsh EE, Laufer MR. Endometriosis in premenarcheal girls Who do not have an associated obstructive anomaly. Fertil Steril 2005;83:758-60.
24. Oxholm D, Knudsen UB, Kryger-Baggesen N, Ravn P: Postmenopausal endometriosis. Acta Obstet Gynecol Scand 2007, 86:1158-1164.
25. Rosa-e-Silva JC, Carvalho BR, Barbosa H de F, Poli-Neto OB, Rosa-e-Silva AC, Candido-dos-Reis FJ, Nogueira AA: Endometriosis in postmenopausal women without previous hormonal therapy: report of three cases. Climateric 2008, 11:525-528.
26. Popoutchi P, dos Reis Lemos CR, Silva JC, Nogueira AA, Feres O, Ribeiro da Rocha JJ: Postmenopausal intestinal obstructive endometriosis: case report and review of the literature. Sao Paolo Med J 2008, 126:190-193.
27. American College of Obstetricians and Gynecologists. Endometriosis in adolescents. ACOG Committee Opinion No. 310. Obstet Gynecol 2005;105:921–7.
28. Vercellini P, Fedele L, Arcaini L, Bianchi S, Rognoni MT, Candiani GB. Laparoscopy in the diagnosis of chronic pelvic pain in adolescent women. J Reprod Med 1989;34: 827ñ–30.
29. Kontoravdis A, Hassan E, Hassiakos D, Botsis D, Kontoravdis N, Creatsas G. Laparoscopic evaluation and management of chronic pelvic pain during adolescence. Clin Exp Obstet Gynecol 1999;26:76–7.
30. Reese KA, Reddy S, Rock JA. Endometriosis in an adolescent population: the Emory experience. J Pediatr Adolesc Gynecol 1996;9:125–8.
31. Laufer MR, Goitein L, Bush M, Cramer DW, Emans SJ. Prevalence of endometriosis in adolescent girls with chronic pelvic pain not responding to conventional therapy. J Pediatr Adolesc Gynecol 1997;10:199–202.
32. Velebil P, Wingo PA, Xia Z, Wilcox LS, Peterson HB. Rate of hospitalization for gynecologic disorders among reproductive age women in the United States. Obstet Gynecol 1995;86:764-9.
33. Kjerulff KH, Erickson BA, Langenberg PW. Chronic gynecological conditions reported by US women: findings from the National Health Interview Survey, 1984 to 1992. Am J Public Health 1996;86:195-9.
34. Simoens S, Hummelshoj L, D'Hooghe T. Endometriosis: cost estimates and methodological perspective. Hum Reprod Update 2007;13:395-404.
35. Vigano P. Implantation or mataplasia: what type of disease? In: Juan A García-Velasco & Botros RMB Rizk. Endometriosis: current management and

future trends. New Delhi. Jaypee Brothers Medical Publishers. 2010;19-25.
36. Makrigiannakis A, Karamouti M. Role of inflammation in the pathogenesis of endometriosis. In: Juan A García-Velasco & Botros RMB Rizk. Endometriosis: current management and future trends. New Delhi. Jaypee Brothers Medical Publishers. 2010;26-30.
37. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. Fértil Steril 1997;68:585-96.
38. Whitelaw E, Martin DI. Retrotransposons as apigenetic mediators of phenotypic variation in mammals. Nat Genet 1002;27:361-5.
39. W Paul Dmowski, Braun DP. Immunology and endometriosis: is there a link? In: Juan A García-Velasco & Botros RMB Rizk. Endometriosis: current management and future trends. New Delhi. Jaypee Brothers Medical Publishers. 2010;62-75.
40. Podgaec S, Abrão MS, Dias Jr. JA, Rizzo LV de Oliveira RM and Baracat EC. Endometriosisi: an inflammatory disease with TH2 immune response component. Human Reprod 2007;22:1373-79.
41. Hadfield R, Mardon H, Barlow D, Kennedy S. Delay in the diagnosis of endometriosis: a survey of women from the USA and the UK. Hum Reprod 1996;11:878–80.
42. Arruda MS, Petta CA, Abrao MS, Benetti-Pinto CL. Time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women. Hum Reprod 2003;18:756–9.
43. Endometriosis Association. Big Picture of Endometriosis Helps Provide Guidance on Approach to Teens: Comparative Historical Data Show Endo Starting Younger, Is More Severe. J Pediatr Adolesc Gynecol (2003) 16:S21-S26.
44. Greene R, Stratton P, Cleary SD, Ballweg ML, Sinaii N. Diagnostic experience among 4,334 women reporting surgically diagnosed endometriosis. Fertil Steril. 2009;91(1):32-9.
45. Chapron C, Fauconnier A, Vieira M, Barakat H, Dousset B, Pansini V, Vacher-Lavenu MC and Dubuisson JB. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification. Hum Reprod 2003;18:157–161.
46. Chapron C, Fauconnier A, Dubuisson JB, Barakat H, Vieira M and Bréart G. Deep infiltrating endometriosis: relation between severity of dysmenorrhoea and extent of disease. Hum Reprod 2003;18:760–766.
47. Fauconnier A and Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. Hum Reprod Update 2005;11:595–606.
48. Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson JB, Vieira M, Dousset B and Bréart G. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. Fertil Steril 2002;78:719–26.
49. Vercellini P, Trespidi L, De Giorgi O, Cortesi I, Parazzini F and Crosignani PG. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization.

Fertil Steril 1996;65:299–304.
50. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, Pietropaolo G, Consonni D, Crosignani PG. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. Human Reproduction 2007;22(1):266–71.
51. Xu M, Vincent K, Kennedy S,. Diagnosis of endometriosis. In: Rombauts L, Tsaltas J, Maher P, Healy D (Eds) Endometriosis 2008. Melbourne, Blackwell Publishing. 2008;133-48.
52. Weston GC, Rogers PAW. Diagnosis of endometriosis: pitfalls of current methods. In: Juan A García-Velasco & Botros RMB Rizk. Endometriosis: current management and future trends. New Delhi. Jaypee Brothers Medical Publishers. 2010;93-99.
53. Abrao MS, Goncalves MO, Dias JA Jr, Podgaec S, Chamie LP, Blasbalg R. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. Hum Reprod. 2007;22:3092-3097.
54. Koninckx PR, Meuleman C, Oosterlynck D and Cornillie FJ. Diagnosis of deep endometriosis by clinical examination during menstruation and plasma CA-125 concentration. Fertil Steril. 1996;65,280-287.
55. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. Fertil Steril 1998;70:1101-08.
56. Kitawaki J, Ishihara H, Koshiba H, et al. Usefulness and limits of CA-125 in diagnosis of endometriosis without associated ovarian endometriomas. Human Reprod 2005;20:1999-2003.
57. Somigliana E, Viganò P, Tirelli AS, Felicetta I, Torresani E, Vignali M, Di Blasio AM. Use of the concomitant serum dosage of CA 125, CA 19-9 and interleukin-6 to detect the presence of endometriosis. Results from a series of reproductive age women undergoing laparoscopic surgery for benign gynaecological conditions. Hum Reprod 2004;19:1871-1876.
58. Florio P, Reis FM, Torres PB, Calonaci F, Toti P, Bocchi C, Linton EA, Petraglia F. Plasma urocortin levels in the diagnosis of ovarian endometriosis. Obstet Gynecol 2007;110:594-600.
59. Florio P, Reis FM, Torres PB, Calonaci F, Abrao MS, Nascimento LL, Franchini M, Cianferoni L, Petraglia F. High serum follistatin levels in women with ovarian endometriosis. Human Reproduction 2009;24:2600-2606.
60. Kindel K, Brosens J, Brosens I. Preoperative investigations. In: Sutton C, Jones K, Adamson GD. Modern Management of Endometriosis. Abindon. Taylor & Francis. 2006;71-86.
61. Diagnóstico por imagem da endometriose. In: FEBRASGO. Manual de Orientação - Endometriose. Publicação - FEBRASGO. 2010;35-42.
62. Guerriero S, Ajossa S, Mais V, Risalvato A, Lai MP and Melis GB. The diagnosis of endometriomas using colour Doppler energy imaging. Human Reproduction. 1998;13(6):1691-1695.

63. Moore J, Copley S, Morris J, Lindsell D, Golding S, Kennedy S. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2002;20(6):630-4.
64. Hottat N, Larrousse C, Anaf V, Noe JC, Matos C, Absil J, Metens T. Endometriosis: Contribution of 3.0-T Pelvic MR Imaging in Preoperative Assessment — Initial Results. Radiology 2009;253(1):126-34.
65. Bazot M, Detchev R, Cortez A, Amouyal P, Uzan S, Daraï E. Transvaginal sonography and rectal endoscopic sonography for the assessment of pelvic endometriosis: a preliminary comparison. Hum Reprod. 2003;18(8):1686-92.
66. Piketty M, ChopinN, Dousset B, Bellaische A, Roseau G, Leconte M, Borghese B, Chapron C. Preoperative work-up for patients with deeply infiltrating endometriosis: transvaginal ultrasonography must definitely be the first-line imaging examination. Hum Reprod. 2009;24:602-607.
67. Chapron C, Vieira M, Chopin N, Balleyguier C, Barakat H, Dumontier I, Roseu G, Fauconnier A, Foulot H e Dousset B. Accuracy of rectal endoscopic ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of rectal involvement for patients presenting with deeply infiltrating endometriosis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004;24:175-179.
68. Bahr A, de Parades V, Gadonneix P, Etienney I, Salet-Lizée D, Villet R, Atienza P.Endorectal ultrasonography in predicting rectal wall infiltration in patients with deep pelvic endometriosis: a modern tool for an ancient disease. Dis Colon Rectum. 2006; 49(6):869-75.
69. Sagae UE, Lima DMR, Cavalli N, Sagae LMT, Tanaka TM, Bonatto MW, Tsuchiya RS, Carvalho CA, Shiratori AI. Importância da Ultra-Sonografia Anorretal Tridimensional na Decisão Terapêutica da Endometriose Profunda. Rev bras Coloproct, 2009;29(4): 435-442.
70. Bazot M, Thomassin I, Hourani R, Cortez A, Darai E. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for deep pelvic endometriosis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004;24:180-185.
71. Bazot M, Darai E, Hourani R, Thomassin I, Cortez A, Uzan S, Buy JN. Deep pelvic endometriosis: MR imaging for diagnosis and prediction of extension of disease. Radiology. 2004;232:379-389.
72. ASRM. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. Fertil Steril. 1997;67(5):817-21.
73. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. Fertil Steril. 1997;68(4):585-96.
74. Berlanda Nicola, Somigliana Edgardo, Frattaruolo Maria Pina, Buggio Laura, Dridi Dhouha, Vercellini Paolo.Surgery versus hormonal therapy for deep endometriosis: is it a choice of the physician?.European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.07.513.
75. Farquhar Cindy, Prentice Andrew, Singla Amita A, Selak Vanessa. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. Cochrane Database of Systema-

tic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 06, Art. No. CD000068. DOI: 10.1002/14651858.CD000068.pub2.

76. Davis Lucy-Jane, Kennedy Stephen S, Moore Jane, Prentice Andrew. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 06, Art. No. CD001019. DOI: 10.1002/14651858.CD001019.pub1.

77. Kives Sari, Brown Julie, Prentice Andrew, Deary Alison, Bland Elaine S. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 06, Art. No. CD002122. DOI: 10.1002/14651858.CD002122.pub2.

78. Brown Julie, Pan Alice, Hart Roger J. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 06, Art. No. CD008475. DOI: 10.1002/14651858.CD008475.pub12.

79. Audebert A, Descamps P, Marret H, Ory-Lavollee L, Bailleul F, Hamamah S. Pre or post-operative medical treatment with nafarelin in stage III-IV endometriosis: a French multicenter study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1998 Aug;79(2):145-8.

80. Tosti C, Biscione A, Morgante G, Bifulco G, Luisi S, Petraglia F, Hormonal therapy for endometriosis: from molecular research to bedside, European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology (2016), http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb. 2016.05.032.

81. de Paula Andres M, Lopes LA, Baracat EC, Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. Arch Gynecol Obstet 2015;292:523–9.

82. Momoeda M, Harada T, Terakawa N, et al. Long term use of dienogest for the treatment of endometriosis. J Obstet Gynaecol Res 2009;35:1069–76.

83. Petraglia F, Hornung D, Seitz C, et al. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. Arch Gynecol Obstet 2012;285:167–73.

84. Bedaiwy MA, Allaire C, Alfaraj S. Long-term medical management of endometriosis with dienogest and with a gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back hormone therapy. Fertil Steril. Jan, 2017. In press.

85. Abou-Setta AM, Houston B, Al-Inany HG, Farquhar C. Levonorgestrel--releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 1. Art. No.: CD005072. DOI:10.1002/14651858. CD005072. pub3.

86. Allen Claire, Hopewell Sally, Prentice Andrew, Gregory Daisy. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 06, Art. No. CD004753. DOI: 10.1002/14651858.CD004753.pub4.

87. Juan A García-Velasco & Botros RMB Rizk. Endometriosis: current management and future trends. New Delhi. Jaypee Brothers Medical Publishers. 2010.

88. Abordagem Cirúrgica da Mulher Infértil com Endometriose. In: FEBRAS-

GO. Manual de Orientação - Endometriose. Publicação - FEBRASGO. 2010;65-74.

89. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, Prentice A, Saridogan E, ESHRE Special Interest Group for Endometriosis Endometrium Guideline Development Group. ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. Hum Reprod. 2005; 20:2698-2704.

90. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. Fertil Steril. 2006;86(Suppl 4):S156-60.

91. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). The investigation and management of endometriosis. London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); 2006 Oct. 14p. (Green-top guideline; no. 24).

92. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2008. Oxford: Update Software.

93. Tsoumpou I, Kyrgiou M, Gelbaya TA, Nardo LG. The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2009;92:75-87.

94. Kristensen J and Kjer JJ. Laparoscopic laser resection of rectovaginal pouch and rectovaginal septum endometriosis: the impact on pelvic pain and quality of life. Acta Obstet Gyn. 2007;86:1467-71.

95. Dubernard G, Rouzier R, David-Montefiore E, Bazot M and Darai E. Use of the SF-36 questionnaire to predict quality-of-life improvement after laparoscopic colorectal resection for endometriosis. Hum Reprod. 2008;23(4):846-51.

96. Daraï E, Bazot M, Rouzier R, Houry S, Dubernard G. Outcome of laparoscopic colorectal resection for endometriosis. Curr Opin Obstet Gynecol. 2007 Aug;19(4):308-13.

97. Darai E, Ackerman G, Bazot M, Rouzier R, Dubernard G Laparoscopic segmental colorectal resection for endometriosis: limits and complications. Surg Endosc. 2007 Sep;21(9):1572-7.

98. Daraı E, Carbonnel M, Dubernard G, Lavoue V, Coutant C, Bazot M, Ballester M. Determinant factors of fertility outcomes after laparoscopic colorectal resection for endometriosis. Eur J Obstet Gynecol 2010 Apr;149(2):210-4

99. Abrao MS, Dias JA Jr, Bellelis P, Podgaec S, Bautzer CR, Gromatsky C. Endometriosis of the ureter and bladder are not associated diseases. Fertil Steril. 2009;91(5):1662-7.

15 PÓLIPOS ENDOMETRIAL E CERVICAL

Antônio César Paes Barbosa
Lizandra Moura Paravidine Sasaki
Natália Paes Barbosa Valadares

Lesões têm incidência e malignidade aumentadas com a maturidade e a queixa mais frequente é o sangramento uterino anormal. Recomendação ao profissional é de abordagem efetiva e individualizada

15 Pólipos endometrial e cervical

Antônio César Paes Barbosa
Lizandra Moura Paravidine Sasaki
Natália Paes Barbosa Valadares

PÓLIPO ENDOMETRIAL

Os pólipos endometriais são lesões protuberantes na superfície do endométrio, contendo uma distribuição irregular de glândulas endometriais, estroma e vasos sanguíneos recobertos por epitélio[1]. Podem ser assintomáticos ou sintomáticos, sendo a queixa mais frequente o sangramento uterino anormal. Este sangramento pode-se manifestar como sangramento intermenstrual, sangramento volumoso e/ou prolongado durante a menstruação, sangramento vaginal na pós-menopausa, sinusorragia ou sangramento irregular em pacientes em uso de medicamentos hormonais.[2, 3] Pode ainda cursar com dismenorreia ou dor em baixo ventre fora do período menstrual.

Epidemiologia

Os pólipos endometriais atingem de 10 a 40% da população, variando de acordo com o método diagnóstico e a população estudada[4].

A prevalência parece aumentar com a idade e com a presença de sintomas, sendo mais alta entre as mulheres na pós-menopausa em comparação àquelas na pré-menopausa e em mulheres sintomáticas em relação às assintomáticas[5].

Classificação

Pode ser séssil ou pediculado dependendo da relação entre sua base de implantação e a cavidade endometrial, adenofibrosos ou adenoleiomiomatosos, dependendo do encontro de tecido fibroso ou fibras musculares. A presença de filos coriais obriga o diagnóstico diferencial com mola invasora e com coriocarcinoma.[6]

Causas

As causas e patogênese do pólipo endometrial não são totalmente compreendidas. Estudos relacionam o aparecimento do pólipo endometrial a alterações genéticas envolvendo as bandas p21 e q22 do cromossomo 06 [7], à expressão aumentada da oncoproteína c-erb-2[8], à hiper-reatividade do receptor estrogênico beta no receptor alfa estrogênico durante a primeira fase do ciclo menstrual, ao bloqueio da apoptose via expressão do gene bcl-2 ou à alteração na regulação de fatores de crescimento angiogênicos produzidos dentro do pólipo e controlados via hormonal[9-12]. Fatores associados ao aumento do estrogênio circulante e diminuição de progesterona também exercem associação com o aparecimento do pólipo endometrial [13].

Diagnóstico

O diagnóstico pode ser feito por meio de ultrassonografia transvaginal ou pélvica, histerossonografia ou histeroscopia, sendo que o uso difun-

dido e rotineiro da ultrassonografia e a introdução da histeroscopia diagnóstica proporcionaram aumento da identificação dos pólipos endometriais, mesmo em pacientes assintomáticas[5, 14]. A histeroscopia diagnóstica associada à avaliação histológica endometrial é considerada o método padrão ouro para a avaliação da cavidade uterina por apresentar maior sensibilidade e especificidade em relação aos demais métodos diagnósticos [15].

Confira casos especiais a seguir:

PÓLIPO ENDOMETRIAL E MALIGNIDADE

Pólipos endometriais são benignos em sua maioria, mas podem ser malignos. A American Association of Gynecologic Laparoscopists em 2012 reportou que a malignidade ocorre em 0% a 12,9% dos pólipos endometriais, variando de acordo com a população estudada[15].

Em revisão sistemática e meta-análise publicada em 2010 sobre o tema, foi encontrada prevalência de malignidade em 3,23% (319 casos em 9878 mulheres)[16, 17]. Em outra revisão sistemática, a frequência de malignidade encontrada foi de 3,1% (291 casos em 9266 pacientes com pólipos endometriais)[4]

Entretanto, estudos que avaliam o potencial de malignidade dos pólipos endometriais e sua associação com fatores de risco clínicos e demográficos para câncer de endométrio continuam controversos.

Meta-análise realizada previamente sobre o tema indica que pacientes pós-menopausadas e com sangramento uterino anormal têm maior chance de ter lesões pré-malignas e malignas em pólipos endometriais em relação às pacientes pré menopausadas e assintomáticas.[16]

Todavia, outros possíveis fatores de risco para malignidade em pólipo endometrial em pacientes assintomáticas, tais como hipertensão arterial, obesidade, diabetes, paridade, uso de terapia hormonal, uso de tamoxifeno, tamanho do pólipo endometrial entre outros, não são consenso na literatura científica.

PÓLIPO ENDOMETRIAL E FERTILIDADE

A prevalência do pólipo endometrial nas mulheres inférteis varia de 15,6% a 32%.[18]

O mecanismo pelo qual o pólipo endometrial influencia na fertilidade ainda não é claro. Sugere-se alteração mecânica (distorção da cavidade endometrial, redução da área de implantação embrionaria e alteração no transporte do espermatozoide), além de expressão aberrante de marcadores imunológicos e inflamatórios - diminuição na expressão de RNAm de HOXA10 e de HOXA11, da cicloo-xigenase-2 (COX-2), do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) e na concentração de IGFBP-1, TNF alpha e osteopontina e aumento do nível de fator nuclear kappa B (NF-kB). [19-22]

Tratamento

Para a exerese dos pólipos endometriais, pode-se realizar dilatação e curetagem uterina, biopsia a frio ou histeroscopia cirúrgica. A curetagem uterina e a biópsia a frio não permi-

tem visualização direta da cavidade uterina, favorecem a ausência de diferenciação entre a lesão e o endométrio adjacente além da extração incompleta ou fragmentação dos pólipos endometriais, dificultando a avaliação histológica da lesão[23]. Apresentam especificidade de 100%, valor preditivo positivo de 100%, porém baixa sensibilidade (8%) e baixo valor preditivo negativo (7%), o que indica que tais técnicas não devem ser utilizadas rotineiramente para diagnóstico e tratamento dos pólipos endometriais[15].

A histeroscopia cirúrgica, por sua vez, permite a visualização e retirada do pólipo endometrial sob visão direta, sendo considerada o método padrão ouro para a exerese da lesão[15]. Em pacientes com sangramento transvaginal aumentado, a exerese do pólipo endometrial por histeroscopia apresenta um resultado bastante favorável, com melhora ou controle do sangramento em 75% a 100% das vezes.[4]

Por ainda não haver conformidade sobre todos fatores que podem estar associados ao aumento do risco de malignidade nos pólipos endometriais, dúvidas ainda existem sobre a necessidade da exerese das lesões endometriais em todas as pacientes. Alguns estudos sugerem a extração de todos os pólipos endometriais, mesmo que em pacientes assintomáticas, pela incapacidade de identificar a malignidade no pólipo endometrial sem o estudo histopatológico da lesão postergando o diagnóstico precoce de lesões malignas da cavidade uterina [4, 14, 24-31]. Outros estudos não indicam a remoção rotineira a fim de não submeter as pacientes às complicações do procedimento cirúrgico sem a certeza da transformação maligna do pólipo endometrial, em especial em casos assintomáticos e sem fatores de risco. [1, 3, 12, 15, 32-52]

A American Association of Gynecologic Laparoscopists, em consenso com as revisões sistemáticas prévias, indica a polipectomia histeroscópica em todas as pacientes menopausadas com sangramento vaginal para avaliação histológica da lesão.[15]

Em mulheres inférteis, embora as evidências de estudos clínicos sejam escassas e fracas, existe revisão sistemática e meta-análise recente demonstrando que a polipectomia parece promover um desfecho favorável nessas mulheres.[53]

Conclusão

Uma abordagem efetiva e individualizada no tratamento de pacientes com pólipos endometriais é, portanto, recomendada, considerando a associação da malignidade da lesão endometrial com fatores clínicos e demográficos e a presença de infertilidade.

Estudos futuros com métodos adequados para avaliar associação entre infertilidade, malignidade e pólipo endometrial assim como pesquisas com o objetivo de estabelecer a etiopatologia dos pólipos endometriais, incluindo a avaliação de receptores hormonais, proliferação imuno-histoquímica e marcadores de apoptose celular são importantes para estabelecer um consenso para o manejo dos pólipos endometriais.

PÓLIPO CERVICAL

O pólipo cervical é definido

como uma hiperplasia focal da mucosa endocervical, com componente epitelial e estromal, de base séssil ou pediculada, que pode ou não se exteriorizar através do orifício externo do colo uterino.

Macroscopicamente, os pólipos variam em forma, tamanho e consistência. Geralmente são únicos, arredondados, pediculados com base estreita, coloração avermelhada ou roxa e medem entre 2 a 30 mm.[54]

Causas

A etiologia é desconhecida. Inflamação crônica, resposta anormal a estímulos hormonais e congestão vascular das veias cervicais são considerados fatores locais desencadeantes. Pólipos endocervicais estão frequentemente associados à hiperplasia endometrial, o que sugere que níveis elevados de estrogênio podem exercer um papel em sua etiologia.[55]

Epidemiologia

A incidência é de cerca de 4%, porém aumenta progressivamente com a idade e pode estar presente em até 40% das mulheres na quinta década de vida.[55] Mulheres pós-menopáusicas com pólipos cervicais têm ainda maior prevalência de pólipos endometriais associados (56,8%) em comparação a mulheres pré-menopáusicas (17,1%). [56]

A maioria dos pólipos endocervicais é benigna, mas pode evoluir para metaplasia, isquemia, necrose e transformação carcinomatosa. A prevalência de malignidade dentro dos pólipos varia entre 0,1 a 2,0% sendo que a maioria dos casos são encontrados no período perimenopausa ou pós-menopausa.[56]

Classificação

Do ponto de vista histológico, os pólipos endocervicais são classificados como mucosos (75 a 80%), adenomatosos (15%), fibrosos (4 a 20%) e angiomatosos (1 a 15%). Dependendo da localização, podem ser classificados em cervicais e ístmicos.(54)

Diagnóstico

Sangramento intermenstrual ou pós coito, fluxo menstrual aumentado, sangramento pós menopausa e corrimento vaginal são sintomas associados aos pólipos endocervicais, porém a maioria dos casos é diagnosticada ao acaso durante exame especular ou colposcópico.

A colposcopia auxilia no diagnóstico ao examinar a base do pólipo cervical e a sua localização. Outros métodos diagnósticos são a ultrassonografia transvaginal, a histerossalpingografia e a histerossonografia, em que são observadas falhas de enchimento do canal cervical, além da biopsia da lesão.

Considerando a associação existente entre pólipos endometriais e pólipos cervicais, pode haver dificuldade em diferenciar lesões endocervicais de lesões endometriais, sendo o estudo da cavidade endometrial e do canal endocervical por meio da histeroscopia indicado a fim de fazer um diagnóstico preciso e tratamento adequado.[55]

Diagnósticos diferenciais incluem carcinoma cervical, leiomioma submucoso, condiloma, en-

dometriose e granuloma.[54]

Tratamento

O pólipo endocervical que ultrapassa o limite do orifício externo e cujo pedículo é observável pode ser retirado pela simples torção do mesmo. No entanto, este tratamento pode deixar fragmentos do pólipo, o que facilita a recidiva. Para os pólipos que não são observados a olho nu, a histeroscopia cirúrgica é necessária para a exérese completa.[57]

Na literatura mundial, há dúvidas sobre a indicação ou não da exérese rotineira dos pólipos cervicais.

Estudos retrospectivos avaliando pólipos endocervicais em pacientes assintomáticas evidenciam absoluta predominância de lesões benignas, sugerindo, portanto, que apenas os pólipos sintomáticos, em mulheres na pré ou pós-menopausa, com citologia cervical anormal ou inflamação cervical recorrente e história de exposição ao dietilbestrol devem ser retirados, visto que o seu manuseio não está isento de danos. [58-60]

Entretanto, há estudos que referem ser imperativa a remoção imediata de todos os pólipos cervicais para estudo histopatológico, uma vez que pode ser um sítio de alteração maligna não suspeita.[61] Estudo de revisão de 2010 conclui que a remoção rotineira, embora não obrigatória, é clinicamente importante pois pólipos cervicais podem ser um sinal de doença endometrial visto que foram encontradas patologias endometriais em 10,9% das pacientes pós-menopausadas e 7,8% das pacientes em pré-menopausa.[62]

CONCLUSÃO

Pólipos cervicais são lesões com incidência e malignidade aumentadas com o avançar da idade e que podem estar associadas a alterações endometriais. Como ainda não há consenso na literatura sobre a necessidade de extração rotineira de todos os pólipos cervicais diagnosticados, estudos mais bem desenhados devem ser realizados.

Referências

1. Antunes A, Jr., Costa-Paiva L, Arthuso M, Costa JV, Pinto-Neto AM. Endometrial polyps in pre- and postmenopausal women: factors associated with malignancy. Maturitas. 2007;57(4):415-21.
2. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. J Gynecol Oncol. 2016;27(1):e8.
3. Wang J, Zhao J, Lin J. Opportunities and risk factors for premalignant and malignant transformation of endometrial polyps: management strategies. J Minim Invasive Gynecol. 2010;17(1):53-8.
4. Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand. 2010;89(8):992-1002.
5. Dreisler E, Stampe Sorensen S, Ibsen PH, Lose G. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20-74 years. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009;33(1):102-8.
6. Duarte G. Patologia benigna do corpo uterino e das tubas. In: Halbe HW, editor. Tratado de Ginecologia Roca; 1989. p. 725-6.
7. Dal Cin P, De Wolf F, Klerckx P, Van Den Berghe H. The 6p21 chromosome region is nonrandomly involved in endometrial polyps. Gynecol Oncol. 1992;46(3):393-6.
8. Maia J, Maltez A, Athayde C, Coutinho E. Proliferation profile of endometrial polyps in post-menopausal women. Maturitas. 2001;40(3):273-81.
9. Indraccolo U, Di Iorio R, Matteo M, Corona G, Greco P, Indraccolo SR. The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review. Eur J Gynaecol Oncol. 2013;34(1):5-22.
10. Lopes RG, Baracat EC, de Albuquerque Neto LC, Ramos JF, Yatabe S, Depesr DB, et al. Analysis of estrogen- and progesterone-receptor expression in endometrial polyps. J Minim Invasive Gynecol. 2007;14(3):300-3.
11. Sant'Ana E, Nogueira A, Candido F, Zambelli L, Zucoloto S. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and adjacent endometrium in postmenopausal women. Maturitas. 2004;49(3):229-33.
12. Campaner A, Carvalho S, Lima S, Santos R, Galvão M, Ribeiro P, et al. Avaliação histológica de pólipos endometriais em mulheres após a menopausa e correlação com o risco de malignização Rev Bras Ginecol Obstet. 2006;28(1):18-23.
13. Nappi L, Indraccolo U, Di Spiezio Sardo A, Gentile G, Palombino K, Castaldi MA, et al. Are diabetes, hypertension, and obesity independent risk factors for endometrial polyps? J Minim Invasive Gynecol. 2009;16(2):157-62.
14. Golan A, Cohen-Sahar B, Keidar R, Condrea A, Ginath S, Sagiv R. Endometrial polyps: symptomatology, menopausal status and malignancy. Gynecol Obstet Invest. 2010;70(2):107-12.
15. American Association of Gynecologic Laparoscopists. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of endometrial pol-

yps. J Minim Invasive Gynecol. 2012;19(1):3-10.
16. Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L, Rhatigan RM. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol. 2010;116(5):1197-205.
17. Dreisler E, Rahimi S. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol. 2011;118(2 Pt 1):361; author reply -2.
18. Hatasaka H. Clinical management of the uterine factor in infertility. Clin Obstet Gynecol. 2011;54(4):696-709.
19. Ben-Nagi J, Miell J, Yazbek J, Holland T, Jurkovic D. The effect of hysteroscopic polypectomy on the concentrations of endometrial implantation factors in uterine flushings. Reprod Biomed Online. 2009;19(5):737-44.
20. Rackow BW, Jorgensen E, Taylor HS. Endometrial polyps affect uterine receptivity. Fertil Steril. 2011;95(8):2690-2.
21. Xiao Y, Peng X, Ma N, Li TC, Xia E. The expression of cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor in the endometrium during the peri-implantation period in women with and without polyps. Hum Fertil (Camb). 2014;17(1):67-71.
22. Bozkurt M, Sahin L, Ulas M. Hysteroscopic polypectomy decreases NF-kappaB1 expression in the mid-secretory endometrium of women with endometrial polyp. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015;189:96-100.
23. Lieng M, Qvigstad E, Sandvik L, Jorgensen H, Langebrekke A, Istre O. Hysteroscopic resection of symptomatic and asymptomatic endometrial polyps. J Minim Invasive Gynecol. 2007;14(2):189-94.
24. Arslan S, Gokmen O, Tuncay G. The office hysteroscopic evaluation of postmenopausal patients. Arch Gynecol Obstet. 2004;270(1):31-3.
25. Bakour SH, Khan KS, Gupta JK. The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps. Acta Obstet Gynecol Scand. 2000;79(4):317-20.
26. Dibi R, Vanin C, Rocha K, Almeida S, Ayub A, Pessini S. Endometrial polyps in postmenopausal women: malignancy after hysteroscopy ressection. . Gynecol Surg. 2012;9(Suppl 1):S94.
27. Domingues AP, Lopes H, Dias I, De Oliveira CF. Endometrial polyps in postmenopausal women. Acta Obstet Gynecol Scand. 2009;88(5):618-20.
28. Drakontaidis A, Konstadatou A, Cumashi E, Pavlakis E, Skolarikos P. Endometrial polyps and risk factors for malignancy in postmenopausal women Maturitas 2012;71(Suppl 1):S78.
29. Gregoriou O, Konidaris S, Vrachnis N, Bakalianou K, Salakos N, Papadias K, et al. Clinical parameters linked with malignancy in endometrial polyps. Climacteric. 2009;12(5):454-8.
30. Grigoriadis C, Zygouris D, Androutsopoulos G, Arnogiannaki N, Terzakis E. Hysteroscopical findings and ocurrrence of malignancy in postmenopausal women diagnosed with endometrial polyps: a 5-year review. . Maturitas. 2012;71(Suppl 1):S26.

31. Papadia A, Gerbaldo D, Fulcheri E, Ragni N, Menoni S, Zanardi S, et al. The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps: should every polyp be resected? Minerva Ginecol. 2007;59(2):117-24.
32. Azevedo J. Avaliação da taxa de malignidade de pólipos endometriais e dos fatores de risco associados Base de teses da CAPES: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2013.
33. Baiocchi G, Manci N, Pazzaglia M, Giannone L, Burnelli L, Giannone E, et al. Malignancy in endometrial polyps: a 12-year experience. Am J Obstet Gynecol. 2009;201(5):462 e1-4.
34. Ben-Arie A, Goldchmit C, Laviv Y, Levy R, Caspi B, Huszar M, et al. The malignant potential of endometrial polyps. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004;115(2):206-10.
35. Cano GE, Guillén MP, Berral AE, Sanchez VE, Dávalos JJS. Malignant potential of endometrial polyps. Gynecol Surg. 2010;7(Suppl 1):S178.
36. Cavkaytar S, Kokanali MK, Ceran U, Topcu HO, Sirvan L, Doganay M. Roles of sonography and hysteroscopy in the detection of premalignant and malignant polyps in women presenting with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(13):5355-8.
37. Costa-Paiva L, Godoy CE, Jr., Antunes A, Jr., Caseiro JD, Arthuso M, Pinto-Neto AM. Risk of malignancy in endometrial polyps in premenopausal and postmenopausal women according to clinicopathologic characteristics. Menopause. 2011;18(12):1278-82.
38. Elfayomy AK, Soliman BS. Risk Factors Associated with the Malignant Changes of Symptomatic and Asymptomatic Endometrial Polyps in Premenopausal Women. J Obstet Gynaecol India. 2015;65(3):186-92.
39. Fernandez-Parra J, Rodriguez Oliver A, Lopez Criado S, Parrilla Fernandez F, Montoya Ventoso F. Hysteroscopic evaluation of endometrial polyps. Int J Gynaecol Obstet. 2006;95(2):144-8.
40. Ferrazzi E, Zupi E, Leone FP, Savelli L, Omodei U, Moscarini M, et al. How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study. Am J Obstet Gynecol. 2009;200(3):235 e1-6.
41. Godoy CE, Antunes A, Morais SS, Pinto-Neto AM, Costa-Paiva L. Accuracy of sonography and hysteroscopy in the diagnosis of premalignant and malignant polyps in postmenopausal women. Rev Bras Ginecol Obstet. 2013;35(6):243-8.
42. Kassab A, Trotter P, Fox R. Risk of cancer in symptomatic postmenopausal women with endometrial polyps at scan. J Obstet Gynaecol. 2008;28(5):522-5.
43. Kilicdag E, Haydardedeoglu B, Cok T, Parlakgumus A, Simsek E, Bolat F. Polycystic ovary syndrome and increased polyp numbers as risk factors for malignant transformation of endometrial polyps in premenopausal women. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2011;112(3):200-3.
44. Litta P, Di Giuseppe J, Moriconi L, Delli Carpini G, Piermartiri MG, Ciavattini A. Predictors of malignancy in endometrial polyps: a multi-institutional cohort study. Eur J Gynaecol Oncol. 2014;35(4):382-6.
45. Machtinger R, Korach J, Padoa A, Fridman E, Zolti M, Segal J, et al. Trans-

vaginal ultrasound and diagnostic hysteroscopy as a predictor of endometrial polyps: risk factors for premalignancy and malignancy. Int J Gynecol Cancer. 2005;15(2):325-8.
46. Miranda S, Gomes M, Silva I, Girao M. Endometrial polyps: clinical and epidemiological aspects and analysis of polymorphisms. Rev Bras Ginecol Obstet. 2010;32(7):327-33.
47. Povedano C, Partera T, Arjona B, Velasco S, Monserrat J. Risk of malignance of endometrial polyps. Gynecol Surg. 2012;9(Suppl 1):S84.
48. Ricciardi E, Vecchione A, Marci R, Schimberni M, Frega A, Maniglio P, et al. Clinical factors and malignancy in endometrial polyps. Analysis of 1027 cases. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;183:121-4.
49. Savelli L, De Iaco P, Santini D, Rosati F, Ghi T, Pignotti E, et al. Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyps. Am J Obstet Gynecol. 2003;188(4):927-31.
50. Shushan A, Revel A, Rojansky N. How often are endometrial polyps malignant? Gynecol Obstet Invest. 2004;58(4):212-5.
51. Uglietti A, Mazzei C, Deminico N, Somigliana E, Vercellini P, Fedele L. Endometrial polyps detected at ultrasound and rate of malignancy. Arch Gynecol Obstet. 2014;289(4):839-43.
52. Pardal C, Barros N, Nogueira-Silva C, Rocha A, Serrano P, Pena D. Endometrial polyps in asymptomatic postmenopausal women: are they dangerous? International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2012;119:S640.
53. Di Spiezio Sardo A, Di Carlo C, Minozzi S, Spinelli M, Pistotti V, Alviggi C, et al. Efficacy of hysteroscopy in improving reproductive outcomes of infertile couples: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2016;22(4):479-96.
54. Schivartche P. Patologia benigna do colo uterino. In: Halbe H, editor. Tratado de Ginecologia. 1. 1ª Ed ed: Livraria Roca; 1989. p. 703.
55. Borges AS MC, Amaral WN. Polipectomia. In: Donadio N AW, Moraes KM, Correa FJ, editor. Endoscopia Ginecológica. Goiânia: Contato Comunicação 2010. p. p 234-38.
56. Schnatz PF, Ricci S, O'Sullivan DM. Cervical polyps in postmenopausal women: is there a difference in risk? Menopause. 2009;16(3):524-8.
57. Stamatellos I, Stamatopoulos P, Bontis J. The role of hysteroscopy in the current management of the cervical polyps. Arch Gynecol Obstet. 2007;276(4):299-303.
58. Younis MT, Iram S, Anwar B, Ewies AA. Women with asymptomatic cervical polyps may not need to see a gynaecologist or have them removed: an observational retrospective study of 1126 cases. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010;150(2):190-4.
59. Casey PM, Long ME, Marnach ML. Abnormal cervical appearance: what to do, when to worry? Mayo Clin Proc. 2011;86(2):147-50; quiz 51.
60. Nelson AL, Papa RR, Ritchie JJ. Asymptomatic cervical polyps: can we just let them be? Womens Health (Lond). 2015;11(2):121-6.

61. Ram M, Bharadwaj M, Yadav R. Cervical intraepithelial neoplasia III arising in an endocervical polyp. J Obstet Gynaecol. 2008;28(7):759-60.
62. Esim Buyukbayrak E, Karageyim Karsidag AY, Kars B, Sakin O, Ozyapi Alper AG, Pirimoglu M, et al. Cervical polyps: evaluation of routine removal and need for accompanying D&C. Arch Gynecol Obstet. 2011;283(3):581-4.



16 AVALIAÇÃO BÁSICA DO CASAL INFÉRTIL

Frederico José Silva Corrêa
Josenice de Araújo da Silva Gomes
Priscila Morais Galvão Souza

Quanto mais precocemente a investigação é iniciada, maiores as chances de concepção espontânea ao final de um ano de tratamento. Fatores ambientais como o tabagismo contribuem para a queda na fertilidade

16 Avaliação básica do casal infértil

Frederico José Silva Corrêa
Josenice de Araújo da Silva Gomes
Priscila Morais Galvão Souza

A infertilidade conjugal caracteriza-se por ausência de concepção após um ano de relações sexuais regulares desprotegidas e atinge 10% a 15% dos casais[1,2].

Aproximadamente 84% dos casais jovens conceberão espontaneamente ao final de um período de um ano, 92% ao final do segundo ano, e 93% ao final do terceiro ano[1,2].

Portanto, a investigação do casal deve ser iniciada tão logo seja caracterizada a infertilidade. Em situações específicas a investigação deve ser iniciada mais precocemente como: mulheres com mais de 35 anos após 6 meses de insucesso na tentativa de gestar, história de oligo/amenorreia, doença tubária, uterina ou peritoneal (conhecida ou suspeita) malformações do trato reprodutivo ou ciclos menstruais irregulares, endometriose grau 3 ou 4 ou um parceiro conhecidamente subfértil[3,4].

A prevalência da infertilidade varia com a idade, podendo ser estimada em 5,5%, 9,5%, 19,7% nas mulheres com 25-30 anos, 30-34 anos, 35-39 anos, respectivamente, sendo o declínio da taxa de concepção observado após os 30 anos e, principalmente após os 35 anos[2].

As mulheres vêm investindo cada vez mais na carreira profissional, protelando o casamento e/ou a gravidez, aumentando a busca na quarta década de vida quando a reserva ovariana já está reduzida. Além disso, outros fatores levam a queda da fertilidade: fatores ambientais (tabagismo, drogas, álcool), doenças sexualmente transmissíveis, endometriose, pólipos, miomas, entre outros.

A infertilidade pode ser dividida em[2]:

- Primária: se o casal nunca conseguiu uma gestação
- Secundária: se o casal tem gestação anterior, independentemente do resultado.

As causas de infertilidade podem ser divididas em cinco categorias: fator masculino, fator uterino, fator tuboPeritoneal, fator ovulatório, infertilidade inexplicada e problemas incomuns[2].

A presença de problemas no homem e mulher parece ocorrer em até 39% dos casos[5]. Devemos avaliar o casal, mesmo diante de uma patologia evidente em alguns dos parceiros.

Confira no quadro a seguir a distribuição da prevalência de causas de infertilidade na população americana e na população inglesa[2].

Quadro 1. Distribuição das diversas causas de infertilidade

	ASRM	RCOG
Problemas masculinos	35%	19%
Patologia tubária/peritonial	35%	14%
Disfunção ovulatória	15%	27%
Infertilidade inexplicada	10%	30%
Problemas incomuns	5%	10%

Infertilidade feminina

Muitos fatores têm contribuído para o declínio na fertilidade das mulheres, como mudanças no estilo de vida, levando a casamentos tardios e gestação em idades mais avançadas, diversidade de métodos contraceptivos, aumento do número de doenças sexualmente transmissíveis.

Na distribuição das causas femininas de infertilidade podemos observar que a disfunção ovulatória responde por 40%, a patologia tubária/peritoneal por 40%, a infertilidade inexplicada 10% e os problemas incomuns 10%[1,2].

Segundo o Comitê da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva a avaliação ótima da infertilidade feminina inicia-se com uma história clinica e exame físicos minuciosos[3,6]. Alguns aspectos mais importantes desta avaliação estão listados abaixo[4]:

História clínica
- Histórico obstétrico prévio.
- Menarca, intervalo dos ciclos, dismenorreia.
- Métodos contraceptivos prévios
- Frequência de atividade sexual e presença de disfunção sexual
- Duração da infertilidade, resultados de avaliações e tratamentos prévios.
- Passado cirúrgico, indicações, complicações, doenças prévias, DSTs, DIP.
- Alterações citológicas cervicais importantes e tratamento realizado.
- Medicações em uso e história de alergias.
- Ocupação, uso de drogas, tabagismo e alcoolismo, exposição a fatores ambientais tóxicos.
- História familiar de anomalias em recém nascidos, retardo mental, menopausa precoce ou problemas reprodutivos.
- Sintomas de doenças da tireoide, dor abdominal ou pélvica, galactorreia, hirsutismo e dispareunia.

Exame físico
- Peso e IMC.
- Alterações da tireoide (nódulos, aumento, dor).
- Secreções mamárias e suas características.
- Sinais de hiperandrogenismo (hirsutismo, acne, alopecia com padrão masculino e virilização).
- Dor pélvica ou abdominal, aumento de órgãos ou massas.
- Secreções vaginais anormais.
- Características do útero (tamanho, forma, mobilidade, posição).
- Dor ou tumor anexial.
- Dor ou nodulação em fundo de saco posterior.

Fator ovulatório

Existem varias formas para se avaliar a ovulação, mas não existe método ideal e direto. Mulheres com ciclos regulares entre 21 e 35 dias, com fluxo normal e que geralmente apresentam sintomas pré-menstruais, provavelmente estão ovulando normalmente. Os distúrbios da ovulação podem estar relacionados com ciclos de duração anormal, oligo ou amenorreia, obesidade, exercícios físicos excessivos ou puberdade tardia[3,6]. A ovulação pode ser avaliada através do rastreamento ultrassonográfico que permite avaliar o crescimento folicular, o aspecto do endométrio e a presença de muco cervical. Pode também

ser avaliada retrospectivamente através da dosagem de progesterona sérica na fase lútea média (aproximadamente no 21º dia, em um ciclo de 28 dias). Valores acima de 3 ng/ml indicam ovulação[3].

A biópsia endometrial avalia a mudança histológica provocada pela progesterona, levando o endométrio ao padrão secretor que confirma a ovulação. A biópsia endometrial, assim como o controle ultrassonográfico do surgimento e desaparecimento do folículo são dispendiosos e invasivos para a documentação de ovulação[4].

O uso da temperatura basal não é um método recomendado para confirmar a ovulação em função da baixa acurácia e dos vários fatores que podem influenciar os resultados.

A análise do muco cervical considera a cristalização, a filância e a celularidade do muco através de escore, o estimulo estrogênico na primeira fase do ciclo fornece um muco abundante e filante, de aspecto cristalino, com cristalização arboriforme ao exame microscópico, após a ovulação com a predominância do estímulo progestogênico o muco torna-se escasso, opaco, sem filância e predominantemente celular sem a capacidade de cristalização[6].

A reserva funcional do ovário representa o potencial reprodutivo da mulher, que depende do número de folículos primordiais no ovário, o qual declina com a idade. Esta avaliação é necessária para mulheres acima de 35 anos, com história familiar de menopausa precoce, ooforectomia unilateral prévia, cirurgia ovariana ou quimio/radioterapia pélvica, infertilidade sem causa aparente ou as que planejam tratamento de reprodução assistida[3]. Pode ser avaliada através da dosagem de FSH Basal e estradiol no 3º dia do ciclo, contagem de folículos antrais à ultrassonografia transvaginal (USG-TV) na fase folicular precoce e dosagem da concentração sérica do hormônio anti-mulleriano[3].

A dosagem do FSH no 3º dia do ciclo é método simples e de menor custo. Valores abaixo de 10 mUI/ ml refletem boa reserva ovariana, níveis entre 10 e 15 são considerados borderline[4]. Taxas elevadas de estradiol podem estar relacionadas à elevação inicial do FSH em mulheres com baixa reserva ovariana. Altos níveis de estradiol podem inibir a produção hipofisária de FSH, mascarando um dos sinais de reserva ovariana diminuída em mulheres perimenopausa. Assim, é importante utilizar a dosagem concomitante de FSH e estradiol para evitar testes falsos negativos de FSH[4].

O teste do clomifeno caracteriza-se pela dosagem de FSH no 3º dia e 10º dia do ciclo, administra-se 100 mg de citrato do clomifeno entre 5º e o 9º dia do ciclo, verifica-se se há uma redução na segunda dosagem de FSH induzida pela inibina B produzida pelas células da granulosa dos folículos recrutados pelo citrato de clomifeno. O valor normal do teste seria a soma dos dois resultados, do FSH resultarem em um número inferior a 25 mUI/ ml, sendo que o valor do 10º dia deve ser menor que o do 3º dia[6].

A dosagem do FSH Basal no 3º dia do ciclo e o teste do clomifeno têm o mesmo valor em prever a capacidade de alcançar gravidez. Resultados anormais revelam um prognóstico ruim para a indução da ovulação

(devido a uma baixa reserva folicular nestas pacientes) e dificuldade para conceber[3]. Um resultado normal, entretanto, não garante o sucesso da indução da ovulação[7,8]. Em função da acurácia semelhante entre a dosagem do FSH basal e o teste do clomifeno, a realização deste está em desuso na atualidade.

A contagem de folículos antrais (CFA) no inicio da fase folicular (3º, 4º, ou 5º dia do ciclo através da USG-TV. Mulheres com CFA ≥10 folículos medindo de 2 a 10 mm correlacionam-se com boa resposta ovariana em ciclos de reprodução assistida. A CFA é considerada o marcador de reserva ovariana mais confiável em predizer má resposta ovariana sendo indicado na identificação de pacientes más respondedoras[9].

A avaliação da reserva ovariana pode ser melhor avaliada pela dosagem do hormônio antimulleriano (AMH). O AMH é expresso pelas células da granulosa de folículos com de 6mm. Portanto, este hormônio estima a quantidade de folículos primordiais. Sua dosagem parece ser método precoce, confiável e indicador direto do declínio da reserva ovariana[4]. Os valores de AMH permanecem inalterados durante todo o ciclo menstrual, e entre diferentes ciclos o que facilita sua realização[4]. Níveis de AMH diminuem na mulher após os 30 anos de idade. O valor considerado normal é menor que 1ng/ml. Níveis abaixo deste valor se relacionam com baixa resposta ovariana em ciclos de fertilização in vitro[10] e embriões de má qualidade[3].

Broer *et al*. publicaram em 2009 uma revisão sistemática comparando AMH e CFA na predição de baixa resposta e ausência de gravidez em ciclos de FIV. Os autores concluíram que não houve diferença estatística entre os dois métodos avaliados[11]. Em 2011, o mesmo autor publicou uma revisão sistemática comparando AMH e CFA na predição de resposta aumentada em ciclos de FIV. O resultado não mostrou diferença estatística entre os dois métodos que se mostraram eficazes nesta avaliação[9].

Quadro 2. Avaliação da ovulação

Não existe método ideal para avaliação	
Ciclos regulares à ovulação	Nível B
Dosagem da progesterona sérica – fase lútea (retrospectivo)	Nível B
Uso da temperatura basal para confirmar a ovulação não é um método confiável; portanto, não é recomendado.	Nível B
Dosagem de prolactina apenas para mulheres sintomáticas	Nível C

Quadro 3. Valores de referência do FSH e LH sanguíneos

Período	FSH	LH
Pré-puberal	< 2 mUI/ml	< 1 mUI/ml
Fase folicular	5 a 20 mUI/ml	10 a 30 mUI/ml
Fase ovulatória	12 a 50 mUI/ml	30 a 150 mUI/ml
Fase luteínica	5 a 20 mUI/ml	10 a 30 mUI/ml
Menopausa	30 a 150 mUI/ml	40 a 150 mUI/ml

Os distúrbios de ovulação podem ser classificados segundo a Organização Mundial de Saúde em Grupos I: hipogonadismo hipogonatrófico; grupo 2 – normogonadismo normogonadotrófico e grupo 3 – hipogonadismo hipergonadotrófico[12,13].

No grupo 1 - hipogonadismo hipogonadotrófico ocorre falência hipofisária em produzir FSH e LH

que leva a falha de desenvolvimento folicular com baixa produção de estrogênio e prolactina normal. Ocorre em torno de 10% dos casos de anovulação[2]. Neste grupo estão as amenorreias hipotalâmicas.

No grupo 2 - normogonadismo normogonadotrófico - existe uma disfunção no eixo hipotálamo-hipófise ovariano, os níveis de estrogênio e gonadotrofinas são normais, porém ocorre anovulação, com oligo/amenorreia. Cerca de 80 a 90% dos casos estão relacionados à síndrome dos ovários policísticos[2]. Respondem por 85% dos casos de distúrbios de ovulação.

O grupo 3 - hipogonadodismo hipergonatrófico - se caracteriza pela falência ovariana, com baixa produção de estrogênio e inibina pelos ovários, com consequente elevação de FSH, ocorrendo em 4% a 5% dos casos[2].

A hiperprolactinemia é uma desordem endocrinológica causada pelo aumento da secreção de prolactina pela hipófise, podendo resultar em galactorreia, irregularidades menstruais e infertilidade. A dosagem do nível sérico de prolactina deve ser realizada nas mulheres com sintomas de anovulação, galactorreia ou tumor hipofisário[2] (evidência nível C).

As mulheres obesas, com IMC acima de 30, desenvolvem uma disfunção endocrinológica que leva a anovulação e irregularidades menstruais, sendo assim, a perda de peso pode promover retorno da ovulação e melhora nas taxas de gravidez[2] (evidência nível B).

A idade da paciente é o melhor preditor para avaliar a reserva folicular[7,9]. A foliculogênese anormal que se instala com o passar dos anos traduz a deficiência de folículos e o hipotálamo em envelhecimento. Em resposta ao aumento de estradiol o hipotálamo mais velho pode não gerar um pico de LH. O investimento folicular é comprometido, e um folículo responsivo pode não estar disponível, mesmo quando o FSH excede um limite crítico. O FSH pode aumentar durante a fase lútea a um nível suficiente para recrutar folículos responsivos, ou seja, a fase folicular de um folículo pode coincidir com a fase lútea do outro. É a foliculogênese prematura na fase lútea refletindo um maior nível de FSH ambiente, devido aos níveis mais baixos de inibina secundária à diminuição da contagem folicular[8,9,10,11].

A disfunção tireoidiana também pode levar a distúrbios menstruais e/ou ovulatórios. Muitos estudos demonstraram que pacientes om hipotireoidismo manifesto ou subclínico apresentam taxa de infertilidade mais alta quando comparadas às pacientes com TSH na faixa da normalidade, por isso deve se considerar a realização de rastreio da função tireoidiana em mulheres com disfunção ovariana. Pacientes com anticorpos antitireoidianos positivos devem receber suplementação com levotiroxina para manter o TSH abaixo de 2,5 mUI/L[4].

Fator tuboperitoneal

Estima-se que o fator tubário seja responsável por 35 a 40% dos casos de infertilidade feminina, por isso deve ser avaliado. As doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) levam ao aparecimento de doença inflamatória pélvica e, consequentemente de alterações tubárias. A *Chlamydia tra-*

chomatis é mais prevalente em países desenvolvidos. O comprometimento tubário envolve obstrução tubária e aderências pélvicas devido infecções, endometriose ou cirurgias prévias.

A histerossalpingografia (HSG) é o teste padrão das doenças tubárias, sendo um método confiável quando evidencia permeabilidade tubária. A cromotubagem por laparoscopia, realizada através de introdução de azul de metileno pelo canal endocervical pode demonstrar a patência tubária[3]. A laparoscopia deve ser realizada para confirmar o diagnóstico de alterações tubárias, sendo considerada padrão ouro na investigação tuboperitoneal[15].

A histerossonografia consiste na infusão pelo canal cervical de contraste específico e observação do fluxo desse contraste pelas trompas com auxílio da ultrassonografia. É um excelente método para avaliar alterações da cavidade endometrial e permeabilidade tubária, apresentando boa correlação estatística com a HSG e a laparoscopia. Mas para um bom resultado necessita de um profissional muito bem treinado (evidência nível 1B).

A laparoscopia é indicada para pacientes com sintomas ou fatores de risco para doença peritoneal ou HSG alterada que não possuam indicação de reprodução assistida (ex.: fator masculino grave). Atualmente não há indicação de sua realização em avaliações de rotina em mulheres inférteis sem patologias pélvicas ou outros fatores como dismenorreia severa[3].

Infertilidade sem causa aparente

Consiste na falha em alcançar gravidez em um casal no qual nenhuma causa definitiva de infertilidade foi encontrada, após toda a investigação básica. A incidência varia de 10% a 15% dos casos[16,17].

Outras causas

Respondem por 5% a 10% das mulheres com infertilidade patológicas como sinéquias uterinas, aderências, pólipos, leiomiomas submucosos e septos intrauterinos. A histeroscopia é o padrão ouro para identificar anormalidades da cavidade uterina. É um método de visualização direta da cavidade e da cérvice uterina, mas não deve ser oferecida inicialmente de rotina, sem suspeita clínica. (Evidência nível 1B)

Nas pacientes com amenorreia e na suspeita de sinéquias intrauterinas deve-se realizar a histeroscopia diagnóstica. Para correção do septo uterino, a metroplastia está relacionada à diminuição do risco de abortamento de repetição e parto pró-termo, mas não influencia diretamente as taxas de gravidez em mulheres com infertilidade[18,19].

Em um trial multicêntrico com 750 mulheres com infertilidade e uma USG-TV normal da cavidade uterina, não houve diferença na taxa de nascidos vivos comparando mulheres submetidas a histeroscopia de rotina prévia à FIV e mulheres que seguiram diretamente para FIV sem realização de histeroscopia (57% versus 54%)[20].

Nas pacientes com suspeita de endometriose mínima e leve, a laparoscopia pode confirmar o diagnóstico e permitir o tratamento. A cauterização ou ressecção das lesões por laparoscopia permite melhora significativa da fertilidade[2,3] (evidência Ia).

Infertilidade masculina

O fator masculino corresponde a cerca de 40% dos casos de infertilidade conjugal. A investigação deste fator é essencial na avaliação do casal infértil. A história clínica e o exame físico contribuem na identificação de possíveis fatores como anormalidade na produção do sêmen bem como na dificuldade de deposição do sêmen na vagina[22,23,24,25].

A história clínica deve incluir frequência de coito, duração da infertilidade, doenças na infância e informações sobre o desenvolvimento, presença de doenças sistêmicas, cirurgias prévias, medicações, história sexual (incluindo DSTs), exposição a gonadotoxinas. Fertilidade prévia não exclui a necessidade de investigar o fator masculino[23,24].

A análise seminal é o exame inicial de avaliação laboratorial do fator masculino. Recentemente, a Organização Mundial de Saúde (OMS) apresentou modificação nos parâmetros normais do sêmen.

A amostra seminal deve ser colhida preferencialmente por masturbação após um período de abstinência de 2 a 5 dias. Os novos parâmetros do espermograma normal segundo a OMS estão descritos no quadro 4. A espermocultura deve ser realizada em casos onde há um número aumentado de leucócitos no ejaculado[22,23,24].

A avaliação hormonal do parceiro masculino pode ser solicitada diante de quadros de oligozoospermia severa com sinais de deficiência androgênica ou disfunção sexual[22]. Testes genéticos devem ser realizados nos casos de azoospermia ou oligozoospermia severa e teratozoospermia pois há maior risco de anormalidades genéticas nestes indivíduos que precisam ser avaliadas.

Outros exames mais específicos como as provas de função espermática podem ser solicitados de acordo com os achados no espermograma. O teste de fragmentação do DNA espermático alterado pode estar associado a aborto espontâneo recorrente, porém as evidências científicas disponíveis relacionando alterações deste teste com desfechos reprodutivos são insuficientes para indicar esta avaliação de forma rotineira para casais inférteis[23,24].

Quadro 4. Parâmetros normais do espermograma[22,23,24].

Parâmetro	Valor normal	
Ano	1999	2010
Abstinência (dias)	2 a 5 dias	2 a 5 dias
Volume (ml)	2,0ml	1,5ml
Concentração (106/ml)	20 x 106/ml	15 x 106/ml
Motilidade progressiva (A+B)	≥50%	≥32%
Motilidade Total (A+B+C)	≥60%	≥40%
Vitalidade	≥75%	≥58%
Morfologia Kruger	≥14%	≥4%

Referências

1. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Philadelphia: Williams &Williams; 2005.
2. Royal College of Obstetricians and gynaecologists. Fertility assessment and treatment for people with fertility problems. London; 2004.
3. Diagnostic Evaluation of the infertile female: a committee opinion. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility and Sterility. Vol 103 nº6 June 2015.
4. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility and Sterility. Vol 103 nº 3 March 2015.
5. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Feriai ML, Ducot B, Lansac J, et ai. Incidence and main causes of infertility in a resident population of three French regions. Hum Reprod. 1991;6:811-6.
6. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Optimal evaluation of the infertile female. Fertil Steril. 2006;86(5 Suppl 1):S264-7.
7. Faddy MJ, Gosden RG. A model conforming the decline in folhicle numbers to age of menopausa in women. Hum Reprod. 1996;! 1:1484-6.
8. Laszlo FJM, Bancsi FJM, Broekmans MJC, Eijkemans MSC, de Jong Kl l, Dik JF, et al. Predictors of poor ovarian response in vitro fertilization: a prospective stucly comparing basal markers of ovarian reserve. Fértil and Steril. 2002;77(2):328-36.
9. Broer SL, Dólleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJ. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. Hum Reprod Update. 2011 Jan-Feb;17(1):46-54. Epub 2010 Jul 28.
10. Karkanaki A, Vosnakis C, Panidis D. The clinical significance of anti-Mullerian hormone evaluation in gynecological endocrinology. Hormones (Athens). 2011 Apr-Jun;10(2):95-103.
11. Broer SL, Mol BW, Hendriks D, Broekmans FJ. The role of antimullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. Fertil Steril. 2009 Mar;91(3):705-14. Epub 2008 Mar 5.
12. Hamilton-Fairley D, Taylor A. Anovulation.BMJ.2003;327:546-9
13. Menopausa: revista da sociedade norte americana de menopausa, vol 16, nº 1, pp. 11/12, 2009.
14. Evaluation of female infertility. Uptodate. September, 2016.
15. Opshl MS, Miller B, Klein TA. The predictive value of hyterosalpingography for tubal and peritoneal infertility factors. Fertil Steril. 1993;60:444-8
16. Isaksson R, Tiitinen A. Present concept of unexplaines infertility. Gynecol Endocrinol. 2004;267:177-88.
17. Abolghar MA, Mansour RT, Serour GI, AL-Inany HG. Diagnosis and management of unexplained infertility: an update. Arch Gynecol Obstet. 2003;267:177-88.

18. Homer HA, Li TC, Coopke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. Fertil and Steril. 2000;73:1-14.
19. Sander B. Uterine factors and infertility. J Reprod Med 2006;51:169-76.
20. Smit JG, Kasius JC, Eijkemans MJ, et al. Hysteroscopy before in-vitro fertilisation (inSIGHT): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2016; 387:2622.
21. Hughes E, Fedorrkow D, Collins J, Vanderkerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2):Cd000155. Up date in: Cochrane Database Syst Rev. 2003; (3):CD000155.
22. Indução da ovulação. Newton Eduardo Busso e Antonio Pellicer. 2ª edição. 2011.
23. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction, 4th ed. New York: Cambridge University Press, 1999.
24. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th ed. New York: Cambridge University Press, 2010.
25. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on optimal evaluation of the infertile male. Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association. Fertil Steril. 2006 Nov;86(5 Suppl 1):S202-9.

17 ACONSELHAMENTO REPRODUTIVO

Hitomi Miura Nakagawa
Marina Wanderley Paes Barbosa

Um acompanhamento diligente e acolhedor por parte do profissional médico ajuda a paciente a compreender melhor alguns mecanismos básicos da fisiologia reprodutiva com menos pressão e ansiedade

17 Aconselhamento reprodutivo

Hitomi Miura Nakagawa
Marina Wanderley Paes Barbosa

Com a evolução da sociedade, que tem exigido um papel cada vez mais ativo e multitarefas por parte das mulheres, o adiamento da maternidade é um reflexo mundialmente reconhecido[1]. Mesmo para as pessoas sem antecedentes de dificuldade para engravidar, o conhecimento das bases fisiológicas do sistema reprodutivo e de hábitos relacionados às tentativas de engravidar pode otimizar as chances de concepção[1, 2].

O ginecologista é um dos profissionais mais frequentemente questionados para esclarecimento de mitos e verdades acerca desse assunto, tendo oportunidade ímpar de fornecer orientação sobre o tema.

Como não há diretrizes ou recomendações baseadas em evidências de forma unânime, este capítulo se propõe a fornecer orientações também de consensos de especialistas para embasar os questionamentos que surgem no dia a dia do consultório.

TAXAS NATURAIS DE GESTAÇÃO

Muitas vezes a expectativa de engravidar supera as estatísticas reais de gestação, o que pode gerar ansiedade nos casais.

De cada cinco casais que estão tentando engravidar em um determinado ciclo, apenas um concebe. Geralmente, cerca de 80% dos casais engravidam após um semestre de tentativas, sendo que a maior probabilidade de gravidez ocorre nos primeiros 3 meses[3]. Outros autores sugerem que em torno de 80% concebem até os 12 meses e mais 50%, até os 36 meses. Após 48 meses enfrentando dificuldades para gestar, ocorrem somente concepções espontâneas esporádicas[4].

Dessa forma, é recomendável evitar investigação básica no primeiro ano de tentativas pelo risco de gerar custos e complicações além de tratamentos precipitados, sem benefícios justificáveis [5].

A avaliação e tratamento mais precoces só são aceitáveis em caso de achados anormais na anamnese, exame físico ou complementar, e em mulheres acima de 35 anos [6].

IDADE E FERTILIDADE

A literatura médica evidencia redução nas taxas de gestação e aumento de resultados obstétricos indesejados conforme a faixa etária da mulher avança. Portanto, esses fatores devem ser considerados para o aconselhamento ou planejamento da vida reprodutiva, por essa perda ser inexorável e irreversível.

Estudos epidemiológicos demonstram redução das reservas foliculares e da qualidade dos óvulos a partir da quarta década de vida[7, 8]. A idade média em que ocorre a maior frequência de menopausa no nosso meio gira em torno de 51 anos, porém cerca de cinco anos antes os ciclos menstruais tendem a se tornar irregulares. Dez anos antes da menopausa, tem início o

período de instalação da esterilidade ou incapacidade de reproduzir.

A redução da fertilidade pode se manifestar até 20 anos antes da menopausa e se reflete nitidamente com queda dos índices de bebês nascidos por técnicas de reprodução assistida após os 35 anos[7, 9].

Anomalias no processo de divisão meiótica do óvulo justificam o índice de aneuploidias e resultam em maior número de anomalias embrionárias com subsequente incremento das perdas gestacionais nas mulheres após os quarenta anos. Baseado no sistema de registro civil dinamarquês de 1978 a 1992, Andersen *e col* (2000) evidenciaram aumento de resultados obstétricos adversos como abortamento espontâneo, que representa 80% das perdas gestacionais.

Foram avaliadas 634.272 mulheres, com registro de aborto em 8.7% em torno dos 22 anos até um pico de 84.1% nas mulheres com idade igual ou superior a 48 anos [10].

A idade da menopausa parece estar sob controle de variantes genéticas hereditárias, dada a coincidência numa mesma família. Além disso, há interferências de fatores ambientais, justificando as amplas variações no período de ocorrência de outros fenômenos da vida reprodutiva.

A interferência da idade na mulher é tão evidente que as taxas de gestação no período fértil são significativamente inferiores aos de mulheres mais jovens. A janela fértil de seis dias parece se manter com o avanço da idade, porém é evidente a redução da probabilidade de engravidar nesse período em relação a populações de menos idade[11]

ATIVIDADE SEXUAL

Frequência

A taxa de fertilidade é maior quando a frequência de intercurso sexual ocorre a cada 1 a 2 dias: 37% e 33%, respectivamente[12]. No entanto, relação sexual 2 a 3 vezes por semana logo após o término da menstruação garante que o coito aconteça na janela fértil, com uma boa qualidade seminal[13].

Práticas após coito

Não há evidência de que a posição sexual ou a presença de orgasmo melhorem as taxas de fecundidade[1]. Da mesma forma, não há evidência de que a permanência da mulher em posição supina após a ejaculação aumente a probabilidade de gestação[1]. Um estudo comprovou ascensão imediata de espermatozoides pelo canal cervical após contato com o orifício externo[14]. Após cerca de 2 minutos, foi observada a presença de espermatozoide na trompa ipsilateral ao folículo dominante[14].

Uso de lubrificantes

Estudos *in vitro* demonstraram efeitos negativos de lubrificantes à base de água na motilidade espermática[15, 16]. Apesar de resultados conflitantes[17], um estudo demonstrou que o seu uso não altera a fertilidade natural [18]: 25% das participantes da pesquisa relataram uso frequente de lubrificantes e não apresentaram redução na probabilidade de concepção natural, quando comparadas a não usuárias. Como estudos in vitro mostraram efeitos diferentes de estudos com uso de

lubrificantes na prática, é prudente recomendar uso de lubrificantes à base de celulose ou óleo mineral[19].

PERÍODO FÉRTIL

Qual é?

A janela de fertilidade refere-se ao período do ciclo menstrual em que o intercurso sexual pode resultar em concepção[20]. Esse período corresponde ao dia da ovulação, somado aos 5 dias anteriores[12]. No entanto, é sabido que a maior probabilidade de concepção ocorre dois dias antes da ovulação, bem como no próprio dia da ovulação[11, 20, 21].

A probabilidade de gestação clínica aumenta de 3.2% para 9.4%, do 8º para o 12º dia do ciclo, reduzindo para menos de 2% em torno do 21º dia[13].

Monitoramento de ovulação

A percepção do muco cervical é uma das formas de prever a data da ovulação[11]. O aumento do volume do muco acontece em resposta aos níveis crescentes de estrogênio, entre 5 a 6 dias antes da ovulação, atingindo pico 2 a 3 dias antes da ovulação[22].

A maior chance de concepção ocorre na época em que o muco se torna fluido e transparente[11, 23]; porém esse muco não se configura como pré-requisito para que a concepção aconteça.

Outra maneira de predizer a ovulação no ciclo é por meio de testes urinários de LH[24]. Mulheres com ciclos regulares devem iniciar os testes logo após o término da menstruação. O monitor do dispositivo alerta alta chance de fertilidade após ocorrência do pico de LH[25].

O problema é que o teste pode acabar subestimando o período fértil, ou até mesmo apresentando resultados falso-positivos[25-27.] Além disso, o uso do teste pode aumentar os níveis de estresse e ansiedade da paciente, com impacto negativo em sua vida emocional e conjugal[28].

Uma recente revisão da Cochrane apontou benefício leve dos testes urinários de LH como forma de atingir gestação, porém com qualidade da evidência julgada como muito baixa a baixa, o que impede que conclusões definitivas sobre o método sejam analisadas[29].

Mesmo aquelas mulheres que monitoram seus ciclos com percepção de muco cervical, libido, dor ou alterações de humor, conseguem predizer ovulação no máximo em 50% das vezes [30].

Embora o monitoramento da ovulação através de aplicativos pareça ser interessante para casais com intercursos sexuais esporádicos, bem como para mulheres com ciclos irregulares, seu uso não seria indicado universalmente.

A sua utilização pode aumentar o estresse e pressão psicológica que acompanham a sensação de impotência e estigmatização pela ausência da fertilidade [28].

É importante salientar que todos os indicadores de ovulação são pouco confiáveis; por isso, o ideal é orientar a paciente a manter relações sexuais frequentes, assim que o fluxo menstrual terminar[1].

ESTILO DE VIDA

Dieta

Não há evidências de que alterações na dieta possam melhorar a fertilidade feminina, incluindo dieta vegetariana, com baixa ingestão de gordura, com antioxidantes ou suplementação de vitaminas[1, 31]. No entanto, uma dieta saudável está relacionada a melhores condições de funcionamento do organismo em geral, que certamente beneficia o sistema reprodutivo.

ÍNDICE DE MASSA CORPORAL (IMC)

Alterações do peso são um dos fatores que reconhecidamente interferem sobre a fertilidade feminina. Índices de massa corporal acima de 25-27 ou abaixo de 17-20 estão relacionados com o risco de infertilidade[1, 32, 33]. Os efeitos deletérios da obesidade são notórios tanto para a fertilidade espontânea quanto para a induzida, devido a distúrbios ovulatórios, aumento do risco de abortamento e maior morbidade gestacional[34]. Além disso, os efeitos da redução de peso sobre o sucesso reprodutivo são bem estabelecidos[35], com ocorrência de gestações mesmo após perda de apenas 5-7% do peso corporal inicial[36]. Por outro lado, o aumento do peso com equilíbrio do IMC também se refletiria sobre as ovulações e melhoraria as taxas de concepção.

Atividade física

Pacientes não obesas que praticam exercícios físicos intensos (mais de 5 horas/semana) podem apresentar diminuição na taxa de fecundidade[33, 37]. Um dos motivos está relacionado a desequilíbrios na função ovulatória, como anovulação crônica e deficiência de fase lútea[38, 39].

Além disso, podem ocorrer alterações em nível central, relacionadas com a produção do GnRH e toda a sua cadeia de ação, assim com desníveis na leptina e na prolactina.

Tabagismo

O tabagismo apresenta um grande impacto no potencial reprodutivo feminino[40]. O risco de infertilidade em mulheres tabagistas é quase o dobro quando comparado com não tabagistas[41]. Além disso, estudos com mulheres inférteis reportam que pacientes fumantes apresentam menor taxa de sucesso após tratamento de reprodução assistida[41].

Vários fatores biológicos podem explicar essa redução na fertilidade: há diminuição da reserva ovariana à custa de aumento da depleção folicular[42], com consequente aumento do FSH durante o menacme, e ocorrência da menopausa 1 a 4 anos mais precoce[40]; ocorre dano ao DNA durante a gametogênese, com aumento de mutações devido a alterações do fuso meiótico[43]; há evidência de anormalidades na função tubária, com aumento do risco de infertilidade por esse fator, e de gestação ectópica[44].

Por fim, tabagistas têm maior risco de abortamento espontâneo, tanto devido a alterações cromossômicas do concepto, quanto a efeitos vasoconstritores e inflamatórios de componentes do cigarro, como a nicotina e

monóxido de carbono, que podem culminar em insuficiência placentária[45].

Etilismo

Estudos mostram resultados conflitantes sobre as consequências da ingestão de álcool na fertilidade feminina[46, 47]. Enquanto não há um consenso sobre o assunto, é recomendável orientar a paciente a cessar o consumo de álcool durante a gravidez, devido às consequências teratogênicas conhecidas[1].

Ingestão de cafeína

O consumo de cafeína na quantidade de mais de 5 xícaras ao dia está associado a aumento no risco de infertilidade[48]. Vários estudos apontam uma relação positiva entre a ingesta de 2 a 3 xícaras ao dia ao risco de abortamento espontâneo, apesar do alto risco de viés e de fatores confundidores[49].

Suplementos alimentares

A ação da vitamina D na formação óssea é clássica, porém atribui-se também a ela participação na bioesteroidogênese e foliculogênese [50]. Estudos demonstraram correlação dos níveis circulantes de vitamina D e produção do hormônio antimulleriano (AMH) pelas células da granulosa, bem como aumento da sensibilidade delas ao FSH, sugerindo implicação direta na foliculogênese[51, 52].

A maioria dos estudos sobre a vitamina D foi realizada em cenários de fertilização in vitro (FIV). Além de todos serem estudos observacionais, apresentam resultados controversos: enquanto estudos evidenciaram aumento nas taxas de gestação quando os níveis séricos de vitamina D estavam acima de 30 ng/ml[53, 54], outros trabalhos não demonstraram influência dos níveis sérico ou folicular de vitamina D nos resultados de FIV[55, 56]. Estudos intervencionais estão em andamento, e por enquanto a recomendação é não rastrear ou suplementar vitamina D para melhora de resultados reprodutivos em FIV[57].

Em termos de fertilidade natural, dois estudos não mostraram efeito dos níveis de vitamina D tanto na chance de gestação espontânea[58], quanto no tempo dispendido para atingir a concepção natural[59].

Pela atuação da coenzima Q10 na cadeia de fosforilação oxidativa mitocondrial e atuação como um antioxidante importante, a sua redução ao longo dos anos estaria relacionada à menor produção energética pelas mitocôndrias[60].

Foi evidenciada preservação do número de folículos e capacidade ovulatória de ratas maduras quando submetidas a suplementação prolongada (um quarto do período de vida) à coenzima Q10[61]. Estudo observacional em humanos demonstrou que os embriões eram de melhor qualidade quando os fluidos foliculares tinham maiores concentrações de CoQ10[62]. Porém, estudos placebo controlados não mostraram benefícios adicionais nas várias etapas da FIV[63].

A suplementação de ácido fólico desde antes da concepção e no primeiro trimestre da gestação está recomendada como prevenção dos defeitos do tubo neural, na dose de 400 mcg diários – devendo ser aumentada para 5 mg ao dia em antecedente pessoal ou

familiar dessa malformação, usuárias de anticonvulsivantes, obesas[64].

Acupuntura

Apesar de diversos trabalhos, na maioria chineses[65, 66], recomendarem a acupuntura para desfechos reprodutivos da FIV, ainda são necessários mais estudos antes de sua indicação formal para melhora nas taxas de nascidos vivos[67].

Estresse emocional

Não há dados suficientes e definitivos correlacionando ansiedade e estresse emocional com atraso na concepção, especialmente por serem dados qualitativos e com pequeno número de casos.

Entretanto, já foi relatada uma redução na competência oocitária por interferência na circulação sanguínea ovariana, como um mecanismo de resposta do organismo ao estresse[68]. Por outro lado, uma revisão mostrou que intervenções psicológicas podem melhorar taxas de gestação, além de reduzir a ansiedade[69].

Drogas recreativas

Existem poucos estudos avaliando a influência de drogas ilícitas na fertilidade feminina.

O uso de maconha já foi reportado como fator de risco para infertilidade[70].

A causa pode ser devida a fator ovulatório, pois há evidência de que o uso da maconha altera a liberação de GnRH, com diminuição da produção de estrogênio e progesterona[71].

DISRUPTORES ENDÓCRINOS

No mundo atual é praticamente impossível não encontrarmos poluentes e toxinas ambientais no nosso dia a dia já que estão presentes no ar, no solo, na água, nos alimentos, nos produtos consumidos, especialmente por determinadas populações. Pesticidas, plásticos, substancias químicas industriais, combustíveis estão tão incorporados à nossa vida que passam despercebidos e mal sabemos o quanto podem afetar a nossa saúde reprodutiva, já que seus efeitos podem durar por toda a existência além de alguns serem cumulativos.

Essas substâncias são conhecidas como disruptores endócrinos, já que podem mimetizar a ação de hormônios em qualquer período da vida [72]. Além da interferência em todas as fases da esteroidogênese, esses disruptores podem prejudicar o desenvolvimento folicular e a formação do corpo lúteo[73].

Da mesma forma, os disruptores endócrinos estão associados ao desenvolvimento de doenças que apresentam repercussões evidentes sobre o sistema reprodutor, como síndrome de ovários policísticos, endometriose e leiomiomatose[74-76].

Solventes e pesticidas

Essas substâncias podem agir como disruptores endócrinos, alterando a produção e ação de hormônios do trato reprodutivo feminino, principalmente por meio de seus efeitos estrogênicos[77, 78]. Exposição a solventes (como formaldeído e acetona) e pesticidas pode levar a alterações hormo-

nais e irregularidade menstrual [77, 79], além de diminuição da taxa de fecundidade[79, 80].

Metais pesados

Dentre os metais pesados, estudos mostram que o chumbo é o mais prejudicial à saúde reprodutiva[77]. Além de causar alterações hormonais e irregularidade menstrual[77], a exposição ao chumbo pode levar à diminuição da fertilidade tanto em homens quanto em mulheres[80].

Bisfenol A

O bisfenol A pode ser encontrado em embalagens plásticas, enlatados e brinquedos[72]. A exposição a esse agente químico está relacionada a defeitos de fase lútea e a maiores chances de infertilidade[81].

Desde 2012, a Anvisa proibiu a produção de mamadeiras com essa substância no país.

Ftalatos

Vários metabólitos de ftalatos são identificados em plásticos, cosméticos e revestimentos[72]. Além de estarem associados a uma menor taxa de fecundidade[82], a concentração sérica de ftalato está relacionada a menor contagem de folículos antrais em mulheres inférteis[83].

Poluição

Agentes poluentes, como partículas em suspensão, monóxido de carbono, dióxido de nitrogênio e enxofre, podem ter efeito tóxico direto sobre o oócito e embrião[84]. Além disso, pacientes residentes em áreas com maior poluição apresentam menores taxas de fecundidade e maior risco de infertilidade[84].

Radiação não ionizante

Com o uso disseminado de aparelhos como forno de micro-ondas, telefones celulares, computadores pessoais surgiram muitas dúvidas sobre suas repercussões à saúde, porem os estudos não identificaram associação com prejuízos evidentes à saúde reprodutiva,

CONCLUSÃO

Devido aos diferentes conceitos e definições na literatura médica a respeito da epidemiologia reprodutiva, existem dificuldades para uma orientação mais precisa em vários aspectos.

Porém, podemos citar evidências mais conclusivas em relação à idade, índice da massa corpórea e tabagismo. Enquanto isso, os dados são mais vagos em relação a outros fatores, como estresse psicológico, cafeína, álcool, refrigerantes, e fatores ambientais.

Apesar da dificuldade que existe em relação à mudança de hábitos de vida, já que envolve tempo (nem sempre disponível adequadamente), força de vontade e motivacão, é necessário um acompanhamento diligente e acolhedor para nossas pacientes.

Dessa forma, elas podem compreender alguns mecanismos básicos da fisiologia reprodutiva, e conseguir a tão esperada concepção com menos pressão e ansiedade.

Referências

1. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society for Reproductive E, Infertility. Optimizing natural fertility: a committee opinion. Fertility and sterility. 2013 Sep;100(3):631-7. PubMed PMID: 23993665.
2. Anderson K, Norman RJ, Middleton P. Preconception lifestyle advice for people with subfertility. The Cochrane database of systematic reviews. 2010 (4):CD008189. PubMed PMID: 20393968.
3. Gnoth C. [Natural fertility in couples and epidemiological aspects of subfertility]. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. 2013 Dec;56(12):1633-41. PubMed PMID: 24337125. Naturliche Fertilitat eines Paares und epidemiologische Aspekte der Subfertilitat.
4. Habbema JD, Collins J, Leridon H, Evers JL, Lunenfeld B, te Velde ER. Towards less confusing terminology in reproductive medicine: a proposal. Fertil Steril. 2004 Jul;82(1):36-40. PubMed PMID: 15236986.
5. van der Steeg JW, Steures P, Hompes PG, Eijkemans MJ, van der Veen F, Mol BW. Investigation of the infertile couple: a basic fertility work-up performed within 12 months of trying to conceive generates costs and complications for no particular benefit. Human reproduction. 2005 Oct;20(10):2672-4. PubMed PMID: 15979991.
6. Practice Committee of American Society for Reproductive M. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertility and sterility. 2013 Jan;99(1):63. PubMed PMID: 23095139.
7. te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. Human reproduction update. 2002 Mar-Apr;8(2):141-54. PubMed PMID: 12099629.
8. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. Endocrine reviews. 2009 Aug;30(5):465-93. PubMed PMID: 19589949.
9. Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC, Fauser BC. The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. Endocrine reviews. 2006 Apr;27(2):170-207. PubMed PMID: 16434510.
10. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. Bmj. 2000 Jun 24;320(7251):1708-12. PubMed PMID: 10864550. Pubmed Central PMCID: 27416.
11. Dunson DB, Baird DD, Wilcox AJ, Weinberg CR. Day-specific probabilities of clinical pregnancy based on two studies with imperfect measures of ovulation. Human reproduction. 1999 Jul;14(7):1835-9. PubMed PMID: 10402400.
12. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. The New England journal of medicine. 1995 Dec 7;333(23):1517-21. PubMed PMID: 7477165.

13. Stanford JB, Dunson DB. Effects of sexual intercourse patterns in time to pregnancy studies. American journal of epidemiology. 2007 May 1;165(9):1088-95. PubMed PMID: 17289774.
14. Kunz G, Beil D, Deininger H, Wildt L, Leyendecker G. The dynamics of rapid sperm transport through the female genital tract: evidence from vaginal sonography of uterine peristalsis and hysterosalpingoscintigraphy. Human reproduction. 1996 Mar;11(3):627-32. PubMed PMID: 8671281.
15. Sandhu RS, Wong TH, Kling CA, Chohan KR. In vitro effects of coital lubricants and synthetic and natural oils on sperm motility. Fertility and sterility. 2014 Apr;101(4):941-4. PubMed PMID: 24462060.
16. Mowat A, Newton C, Boothroyd C, Demmers K, Fleming S. The effects of vaginal lubricants on sperm function: an in vitro analysis. Journal of assisted reproduction and genetics. 2014 Mar;31(3):333-9. PubMed PMID: 24390681. Pubmed Central PMCID: 3947082.
17. Mesen TB, Steiner AZ. Effect of vaginal lubricants on natural fertility. Current opinion in obstetrics & gynecology. 2014 Jun;26(3):186-92. PubMed PMID: 24717914.
18. Steiner AZ, Long DL, Tanner C, Herring AH. Effect of vaginal lubricants on natural fertility. Obstetrics and gynecology. 2012 Jul;120(1):44-51. PubMed PMID: 22914390. Pubmed Central PMCID: 3427535.
19. Infertility PCotASfRMicwtSfREa. Optimizing natural fertility: a committee opinion. Fertility and sterility. 2017;107(1):52-8.
20. Ecochard R, Duterque O, Leiva R, Bouchard T, Vigil P. Self-identification of the clinical fertile window and the ovulation period. Fertility and sterility. 2015 May;103(5):1319-25 e3. PubMed PMID: 25724738.
21. Stanford JB, Smith KR, Dunson DB. Vulvar mucus observations and the probability of pregnancy. Obstetrics and gynecology. 2003 Jun;101(6):1285-93. PubMed PMID: 12798538.
22. Stanford JB, White GL, Hatasaka H. Timing intercourse to achieve pregnancy: current evidence. Obstetrics and gynecology. 2002 Dec;100(6):1333-41. PubMed PMID: 12468181.
23. Fehring RJ. Accuracy of the peak day of cervical mucus as a biological marker of fertility. Contraception. 2002 Oct;66(4):231-5. PubMed PMID: 12413617.
24. Robinson JE, Wakelin M, Ellis JE. Increased pregnancy rate with use of the Clearblue Easy Fertility Monitor. Fertility and sterility. 2007 Feb;87(2):329-34. PubMed PMID: 17074329.
25. Fehring RJ, Raviele K, Schneider M. A comparison of the fertile phase as determined by the Clearplan Easy Fertility Monitor and self-assessment of cervical mucus. Contraception. 2004 Jan;69(1):9-14. PubMed PMID: 14720613.
26. McGovern PG, Myers ER, Silva S, Coutifaris C, Carson SA, Legro RS, et al. Absence of secretory endometrium after false-positive home urine luteinizing hormone testing. Fertility and sterility. 2004 Nov;82(5):1273-7. PubMed PMID: 15533341.

27. Pearlstone AC, Surrey ES. The temporal relation between the urine LH surge and sonographic evidence of ovulation: determinants and clinical significance. Obstetrics and gynecology. 1994 Feb;83(2):184-8. PubMed PMID: 8290179.
28. Jones G, Carlton J, Weddell S, Johnson S, Ledger WL. Women's experiences of ovulation testing: a qualitative analysis. Reproductive health. 2015;12:116. PubMed PMID: 26689590. Pubmed Central PMCID: 4687078.
29. Manders M, McLindon L, Schulze B, Beckmann MM, Kremer JA, Farquhar C. Timed intercourse for couples trying to conceive. The Cochrane database of systematic reviews. 2015 (3):CD011345. PubMed PMID: 25775926.
30. Sievert LL, Dubois CA. Validating signals of ovulation: do women who think they know, really know? American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council. 2005 May-Jun;17(3):310-20. PubMed PMID: 15849696.
31. Showell MG, Brown J, Clarke J, Hart RJ. Antioxidants for female subfertility. The Cochrane database of systematic reviews. 2013 (8):CD007807. PubMed PMID: 23913583.
32. Homan GF, Davies M, Norman R. The impact of lifestyle factors on reproductive performance in the general population and those undergoing infertility treatment: a review. Human reproduction update. 2007 May-Jun;13(3):209-23. PubMed PMID: 17208948.
33. McKinnon CJ, Hatch EE, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Wesselink AK, Hahn KA, et al. Body mass index, physical activity and fecundability in a North American preconception cohort study. Fertility and sterility. 2016 Aug;106(2):451-9. PubMed PMID: 27125230.
34. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. Human reproduction update. 2003 Jul-Aug;9(4):359-72. PubMed PMID: 12926529.
35. Wittgrove AC, Jester L, Wittgrove P, Clark GW. Pregnancy following gastric bypass for morbid obesity. Obesity surgery. 1998 Aug;8(4):461-4; discussion 5-6. PubMed PMID: 9731683.
36. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. Clinical endocrinology. 1992 Jan;36(1):105-11. PubMed PMID: 1559293.
37. Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Sorensen HT, Riis AH, Hatch EE. A prospective cohort study of physical activity and time to pregnancy. Fertility and sterility. 2012 May;97(5):1136-42 e1-4. PubMed PMID: 22425198. Pubmed Central PMCID: 3340509.
38. De Souza MJ, Toombs RJ, Scheid JL, O'Donnell E, West SL, Williams NI. High prevalence of subtle and severe menstrual disturbances in exercising women: confirmation using daily hormone measures. Human reproduction. 2010 Feb;25(2):491-503. PubMed PMID: 19945961.
39. De Souza MJ, Miller BE, Loucks AB, Luciano AA, Pescatello LS, Camp-

bell CG, et al. High frequency of luteal phase deficiency and anovulation in recreational women runners: blunted elevation in follicle-stimulating hormone observed during luteal-follicular transition. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1998 Dec;83(12):4220-32. PubMed PMID: 9851755.
40. Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Smoking and infertility: a committee opinion. Fertility and sterility. 2012 Dec;98(6):1400-6. PubMed PMID: 22959451.
41. Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. Human reproduction. 1998 Jun;13(6):1532-9. PubMed PMID: 9688387.
42. Sharara FI, Beatse SN, Leonardi MR, Navot D, Scott RT, Jr. Cigarette smoking accelerates the development of diminished ovarian reserve as evidenced by the clomiphene citrate challenge test. Fertility and sterility. 1994 Aug;62(2):257-62. PubMed PMID: 8034069.
43. Zenzes MT, Wang P, Casper RF. Cigarette smoking may affect meiotic maturation of human oocytes. Human reproduction. 1995 Dec;10(12):3213-17. PubMed PMID: 8822447.
44. Saraiya M, Berg CJ, Kendrick JS, Strauss LT, Atrash HK, Ahn YW. Cigarette smoking as a risk factor for ectopic pregnancy. American journal of obstetrics and gynecology. 1998 Mar;178(3):493-8. PubMed PMID: 9539515.
45. Ness RB, Grisso JA, Hirschinger N, Markovic N, Shaw LM, Day NL, et al. Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion. The New England journal of medicine. 1999 Feb 4;340(5):333-9. PubMed PMID: 9929522.
46. Eggert J, Theobald H, Engfeldt P. Effects of alcohol consumption on female fertility during an 18-year period. Fertility and sterility. 2004 Feb;81(2):379-83. PubMed PMID: 14967377.
47. Juhl M, Nyboe Andersen AM, Gronbaek M, Olsen J. Moderate alcohol consumption and waiting time to pregnancy. Human reproduction. 2001 Dec;16(12):2705-9. PubMed PMID: 11726599.
48. Bolumar F, Olsen J, Rebagliato M, Bisanti L. Caffeine intake and delayed conception: a European multicenter study on infertility and subfecundity. European Study Group on Infertility Subfecundity. American journal of epidemiology. 1997 Feb 15;145(4):324-34. PubMed PMID: 9054236.
49. Signorello LB, McLaughlin JK. Maternal caffeine consumption and spontaneous abortion: a review of the epidemiologic evidence. Epidemiology. 2004 Mar;15(2):229-39. PubMed PMID: 15127917.
50. Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: a systematic review. European journal of endocrinology. 2012 May;166(5):765-78. PubMed PMID: 22275473.
51. Irani M, Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systematic review. Fertility and sterility. 2014 Aug;102(2):460-8 e3. PubMed PMID: 24933120.
52. Irani M, Minkoff H, Seifer DB, Merhi Z. Vitamin D increases serum levels of the soluble receptor for advanced glycation end products in wom-

en with PCOS. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2014 May;99(5):E886-90. PubMed PMID: 24606102.

53. Ozkan S, Jindal S, Greenseid K, Shu J, Zeitlian G, Hickmon C, et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. Fertility and sterility. 2010 Sep;94(4):1314-9. PubMed PMID: 19589516. Pubmed Central PMCID: 2888852.

54. Rudick B, Ingles S, Chung K, Stanczyk F, Paulson R, Bendikson K. Characterizing the influence of vitamin D levels on IVF outcomes. Human reproduction. 2012 Nov;27(11):3321-7. PubMed PMID: 22914766.

55. Aleyasin A, Hosseini MA, Mahdavi A, Safdarian L, Fallahi P, Mohajeri MR, et al. Predictive value of the level of vitamin D in follicular fluid on the outcome of assisted reproductive technology. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2011 Nov;159(1):132-7. PubMed PMID: 21835540.

56. Firouzabadi RD, Rahmani E, Rahsepar M, Firouzabadi MM. Value of follicular fluid vitamin D in predicting the pregnancy rate in an IVF program. Archives of gynecology and obstetrics. 2014 Jan;289(1):201-6. PubMed PMID: 23880888.

57. van de Vijver A, Drakopoulos P, Van Landuyt L, Vaiarelli A, Blockeel C, Santos-Ribeiro S, et al. Vitamin D deficiency and pregnancy rates following frozen-thawed embryo transfer: a prospective cohort study. Human reproduction. 2016 Aug;31(8):1749-54. PubMed PMID: 27170434.

58. Moller UK, Streym S, Heickendorff L, Mosekilde L, Rejnmark L. Effects of 25OHD concentrations on chances of pregnancy and pregnancy outcomes: a cohort study in healthy Danish women. European journal of clinical nutrition. 2012 Jul;66(7):862-8. PubMed PMID: 22378226.

59. Somigliana E, Paffoni A, Lattuada D, Colciaghi B, Filippi F, La Vecchia I, et al. Serum Levels of 25-Hydroxyvitamin D and Time to Natural Pregnancy. Gynecologic and obstetric investigation. 2016;81(5):468-71. PubMed PMID: 26784950.

60. Santos-Ocana C, Do TQ, Padilla S, Navas P, Clarke CF. Uptake of exogenous coenzyme Q and transport to mitochondria is required for bc1 complex stability in yeast coq mutants. The Journal of biological chemistry. 2002 Mar 29;277(13):10973-81. PubMed PMID: 11788608.

61. Ben-Meir A, Burstein E, Borrego-Alvarez A, Chong J, Wong E, Yavorska T, et al. Coenzyme Q10 restores oocyte mitochondrial function and fertility during reproductive aging. Aging cell. 2015 Oct;14(5):887-95. PubMed PMID: 26111777. Pubmed Central PMCID: 4568976.

62. Turi A, Giannubilo SR, Bruge F, Principi F, Battistoni S, Santoni F, et al. Coenzyme Q10 content in follicular fluid and its relationship with oocyte fertilization and embryo grading. Archives of gynecology and obstetrics. 2012 Apr;285(4):1173-6. PubMed PMID: 22139446.

63. Bentov Y, Hannam T, Jurisicova A, Esfandiari N, Casper RF. Coenzyme Q10 Supplementation and Oocyte Aneuploidy in Women Undergoing IVF-IC-

SI Treatment. Clinical medicine insights Reproductive health. 2014;8:31-6. PubMed PMID: 24987272. Pubmed Central PMCID: 4071761.

64. De-Regil LM, Pena-Rosas JP, Fernandez-Gaxiola AC, Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. The Cochrane database of systematic reviews. 2015 Dec 14(12):CD007950. PubMed PMID: 26662928.

65. Chen J, Liu LL, Cui W, Sun W. [Effects of electroacupuncture on in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) of patients with poor ovarian response]. Zhongguo zhen jiu = Chinese acupuncture & moxibustion. 2009 Oct;29(10):775-9. PubMed PMID: 19873910.

66. Zhou L, Xia Y, Ma X, Tang L, Lu J, Tang Q, et al. [Effects of "menstrual cycle-based acupuncture therapy" on IVF-ET in patients with decline in ovarian reserve]. Zhongguo zhen jiu = Chinese acupuncture & moxibustion. 2016 Jan;36(1):25-8. PubMed PMID: 26946729.

67. Manheimer E, van der Windt D, Cheng K, Stafford K, Liu J, Tierney J, et al. The effects of acupuncture on rates of clinical pregnancy among women undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. Human reproduction update. 2013 Nov-Dec;19(6):696-713. PubMed PMID: 23814102. Pubmed Central PMCID: 3796945.

68. Meldrum DR, Casper RF, Diez-Juan A, Simon C, Domar AD, Frydman R. Aging and the environment affect gamete and embryo potential: can we intervene? Fertility and sterility. 2016 Mar;105(3):548-59. PubMed PMID: 26812244.

69. Frederiksen Y, Farver-Vestergaard I, Skovgard NG, Ingerslev HJ, Zachariae R. Efficacy of psychosocial interventions for psychological and pregnancy outcomes in infertile women and men: a systematic review and meta-analysis. BMJ open. 2015 Jan 28;5(1):e006592. PubMed PMID: 25631310. Pubmed Central PMCID: 4316425.

70. Mueller BA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE. Recreational drug use and the risk of primary infertility. Epidemiology. 1990 May;1(3):195-200. PubMed PMID: 2081252.

71. Brents LK. Marijuana, the Endocannabinoid System and the Female Reproductive System. The Yale journal of biology and medicine. 2016 Jun;89(2):175-91. PubMed PMID: 27354844. Pubmed Central PMCID: 4918871.

72. Giudice LC. Environmental toxicants: hidden players on the reproductive stage. Fertility and sterility. 2016 Sep 15;106(4):791-4. PubMed PMID: 27545021.

73. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. Endocrine reviews. 2015 Dec;36(6):E1-E150. PubMed PMID: 26544531. Pubmed Central PMCID: 4702494.

74. Rutkowska AZ, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome and environmental toxins. Fertility and sterility. 2016 Sep 15;106(4):948-58. PubMed PMID: 27559705.

75. Smarr MM, Kannan K, Buck Louis GM. Endocrine disrupting chemicals and endometriosis. Fertility and sterility. 2016 Sep 15;106(4):959-66. PubMed PMID: 27424048.
76. Katz TA, Yang Q, Trevino LS, Walker CL, Al-Hendy A. Endocrine-disrupting chemicals and uterine fibroids. Fertility and sterility. 2016 Sep 15;106(4):967-77. PubMed PMID: 27553264. Pubmed Central PMCID: 5051569.
77. Woodruff TJ, Carlson A, Schwartz JM, Giudice LC. Proceedings of the Summit on Environmental Challenges to Reproductive Health and Fertility: executive summary. Fertility and sterility. 2008 Feb;89(2 Suppl):e1-e20. PubMed PMID: 18308046.
78. Reutman SR, LeMasters GK, Knecht EA, Shukla R, Lockey JE, Burroughs GE, et al. Evidence of reproductive endocrine effects in women with occupational fuel and solvent exposures. Environmental health perspectives. 2002 Aug;110(8):805-11. PubMed PMID: 12153763. Pubmed Central PMCID: 1240953.
79. Mendola P, Messer LC, Rappazzo K. Science linking environmental contaminant exposures with fertility and reproductive health impacts in the adult female. Fertility and sterility. 2008 Feb;89(2 Suppl):e81-94. PubMed PMID: 18308071.
80. Snijder CA, te Velde E, Roeleveld N, Burdorf A. Occupational exposure to chemical substances and time to pregnancy: a systematic review. Human reproduction update. 2012 May-Jun;18(3):284-300. PubMed PMID: 22431564.
81. Ziv-Gal A, Flaws JA. Evidence for bisphenol A-induced female infertility: a review (2007-2016). Fertility and sterility. 2016 Sep 15;106(4):827-56. PubMed PMID: 27417731. Pubmed Central PMCID: 5026908.
82. Velez MP, Arbuckle TE, Fraser WD. Female exposure to phenols and phthalates and time to pregnancy: the Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals (MIREC) Study. Fertility and sterility. 2015 Apr;103(4):1011-20 e2. PubMed PMID: 25681860.
83. Messerlian C, Souter I, Gaskins AJ, Williams PL, Ford JB, Chiu YH, et al. Urinary phthalate metabolites and ovarian reserve among women seeking infertility care. Human reproduction. 2016 Jan;31(1):75-83. PubMed PMID: 26573529. Pubmed Central PMCID: 4677966.
84.Checa Vizcaino MA, Gonzalez-Comadran M, Jacquemin B. Outdoor air pollution and human infertility: a systematic review. Fertility and sterility. 2016 Sep 15;106(4):897-904 e1. PubMed PMID: 27513553.

18 INDUÇÃO DA OVULAÇÃO

Vinicius Medina Lopes
Natalia Ivet Zavattiero Tierno
Jean Pierre Barguil Brasileiro

Desenvolvimento do citrato de clomifeno deu início, na década de 60 do século passado, à disseminação dos agentes estimuladores. Na mesma época foram usadas também as gonadotrofinas de origem hipofisária

18 Indução da ovulação

Vinicius Medina Lopes
Natalia Ivet Zavattiero Tierno
Jean Pierre Barguil Brasileiro

Conceitualmente, indução da ovulação (IO) visa a correção de um estado anovulatório mediante o desenvolvimento de um ciclo monofolicular. Na prática diária, o grupo de pacientes que mais frequentemente necessita de tal tratamento é composto por mulheres com síndrome dos ovários policísticos (SOP). Por outro lado, o termo hiperestimulação ovariana controlada (HOC) é empregado quando existe o intuito de induzir um ciclo multifolicular em pacientes normovulatórias. Isso acontece, habitualmente, quando se faz uso de técnicas de reprodução assistida. Em ambos os casos, as drogas utilizadas para estimular os ovários são chamadas de agentes indutores da ovulação.

A estimulação ovariana teve início com o desenvolvimento do citrato de clomifeno (CC) e sua aplicação entrou na prática clínica no começo da década de 60. Nesta mesma época, em outra linha de pesquisa, Gemzell e colaboradores anunciaram a primeira gestação através da indução da ovulação com gonadotrofinas de origem hipofisária.[1]

A utilização das gonadotrofinas no início da década de 60 representou um grande marco para o tratamento de mulheres anovulatórias que não concebiam com o citrato de clomifeno (CC) e, posteriormente, veio impulsionar o desenvolvimento das técnicas de reprodução assistida. Em pouco tempo, os benefícios evidenciados com o uso dos agentes indutores do estímulo ovariano, em termos de crescentes taxas de gestação, contrastaram com o malefício do aumento nos índices de gestação múltipla e do aparecimento da síndrome de hiperestímulo ovariano, o que representa um desafio, ainda hoje, na prática da reprodução humana.

Em nosso capítulo estaremos abordando IO e, também, HOC para correção de distúrbios anovulatórios, na condução de coito programado e inseminação intrauterina. A intenção é oferecer, de maneira prática, ao ginecologista não especializado na área de reprodução humana, conhecimento para iniciar o tratamento do casal infértil no próprio consultório.

INDICAÇÕES PARA O USO DE INDUTORES DA OVULAÇÃO

Indução da ovulação

Anovulação crônica representou a primeira indicação e continua sendo a principal razão para se utilizar agentes na indução de ovulação. Para mulheres portadoras desta enfermidade, deseja-se a correção da disovulia através da obtenção de ciclos monofoliculares. A organização mundial de saúde (OMS) classifica a anovulação em três grupos: [2]

Amenorreia classificada no grupo I da OMS: hipogonadismo hipogonadotrópico, caracterizado por:

amenorreia, baixos níveis de FSH, LH e estradiol, e normoprolactinemia. As causas mais comuns são níveis elevados de stress, perda de peso, exercícios em excesso, anorexia nervosa, síndrome de Kallmann e deficiência isolada de gonadotrofina hipofisária.

Amenorreia classificada no grupo II da OMS: Disfunção hipotalâmica-hipofisária, caracterizada por ciclos irregulares, em geral oligomenorreicos, e dosagens de LH/FSH normais ou levemente alteradas. Níveis de estradiol e prolactina, habitualmente, dentro da normalidade. A causa mais comum é a SOP, reconhecida como a maior causa de anovulação crônica e constantemente associada a: obesidade, resistência insulínica e hiperandrogenismo. Os critérios atuais para diagnóstico da síndrome incluem: oligomenorreia ou amenorreia, hiperandrogenismo clínico ou laboratorial e o aspecto ultrassonográfico micropolicístico dos ovários. A presença de dois destes itens confirma o diagnóstico.[3] Lembramos que estes critérios não se aplicam ás adolescentes.

Amenorreia classificada no grupo III da OMS: Hipogonadismo hipergonadotrófico. As pacientes neste grupo apresentam falência ovariana com níveis séricos elevados de FSH, estando contraindicada a estimulação ovariana.

Hiperprolactinemia

A hiperprolactinemia, em geral causada por stress, hipotireoidismo, adenoma de hipófise ou medicamentos, costuma evoluir com disovulias importantes quando os níveis séricos, em repetidas dosagens, encontram-se acima de 50 ng/ml.

HIPERESTIMULAÇÃO OVARIANA CONTROLADA

Além do fator ovulatório, a infertilidade sem causa aparente, endometriose mínima/leve e fator masculino leve são outras indicações para a HOC associada a tratamentos de baixa complexidade em reprodução humana. Este tratamento visa uma resposta ovariana multifolicular.

Casais com infertilidade sem causa aparente apresentam baixa taxa de fecundidade, entre 1,5-5,6% ao mês e, notoriamente, beneficiam-se da HOC.[4] Ao promover o desenvolvimento multifolicular, associa-se favoravelmente, em um único ciclo, a obtenção de um maior número de oócitos para serem captados por uma ou por ambas as trompas, com maiores perspectivas de formação de embriões. Adicionalmente, a elevação dos níveis estrogênicos pode aumentar a chance de fertilização e implantação embrionária. Inúmeros trabalhos têm evidenciado a eficácia da inseminação intrauterina (IIU) associada à HOC em casais com infertilidade sem causa aparente quando comparada a IIU sem estimulação ovariana. [5,6]

Para pacientes com diagnóstico de endometriose mínima ou leve, associada à infertilidade, está indicada a hiperestimulação ovariana controlada associada à IIU, por aumentar a taxa de fecundidade. [7] Quando houver comprometimento tubário, a paciente deverá ser informada do risco de gestação ectópica e redução nas taxas de gestação. As pacientes com diagnóstico de endometriose moderada e grave, comprometimento tubário, fator mas-

culino associado ou falha de tratamentos anteriores devem ser encaminhadas para uma clínica de reprodução assistida (RA).

Tabela 1. Indicações para utilização de indutores da ovulação no tratamento de infertilidade

Tratamentos de baixa complexidade	Tratamentos de alta complexidade
Fator ovulatório	Insucesso das técnicas de baixa complexidade
Fator masculino leve	Fator masculino grave
Endometriose grau 1 e 2	Endometriose grau 3 e 4
Fator cervical	Fator tuboperitoneal
Fator imunológico	Fator ovulatório (baixa reserva ovariana)
Infertilidade sem causa aparente	Outras

Novas situações clínicas, não necessariamente patológicas, somaram-se às indicações convencionais de IIU e de fertilização in vitro (FIV) e, consequentemente, de utilização dos indutores de ovulação:

1- IIU com sêmen de doador por: mulheres solteiras, casais homossexuais, sorodiscordância para o vírus do HIV, doenças hereditárias e incompatibilidade Rhesus;
2- Procedimentos usando sêmen *post mortem* do parceiro;
3- Oncofertilidade: preservação da fertilidade em pacientes oncológicos, através do congelamento de gametas, tecidos germinativos ou embriões;
4- RA com sêmen após vasectomia;
5- Criopreservação de oócitos para postergar a maternidade;
6- Lavagem seminal para pacientes portadores do vírus HIV;
7- FIV com diagnóstico genético pré-implantacional para excluir doenças hereditárias.

CRITÉRIOS PARA A ESTIMULAÇÃO OVARIANA

Integridade do aparelho reprodutor feminino deverá ser avaliada através de dois exames: a ultrassonografia transvaginal e a histerossalpingografia. A ultrassonografia transvaginal pode afastar patologias endometriais como pólipos e miomas submucosos, tubárias como hidrossalpinges e ovarianas como endometriomas. A histerossalpingografia evidencia obstruções tubárias, hidrossalpinge, salpingite ístmica nodosa, má formações e patologias da cavidade uterina.

A video-histeroscopia e a videolaparoscopia são procedimentos reservados aos casos em que a ultrassonografia, histerossalpingografia ou a avaliação clínica sugiram provável acometimento dos órgãos reprodutores. [8]

Reserva ovariana é estudada com o objetivo de mensurar a quantidade e qualidade oocitária remanescente e a perspectiva da resposta ovariana ao estímulo hormonal exógeno.

Preferencialmente, avalia-se a reserva ovariana pela contagem dos folículos antrais (2mm a 10mm) e pela dosagem de FSH, ambos entre o segundo e quinto dia do ciclo menstrual.

Adicionalmente pode-se incluir a dosagem de estradiol nesse mesmo período do ciclo. A dosagem do hormônio antimülleriano (AMH) é o exame hormonal mais preciso para avaliar a reserva ovariana, embora ainda não seja coberto pelos planos de saúde e ter custo valor elevado.

Considera-se normal quando FSH encontra-se abaixo de 10mUI/ml associado a estradiol abaixo de 60 pg/ml, a soma dos folículos medindo entre 2-10mm, em ambos os ovários, for maior ou igual a 7, ou o AMH estiver maior que 1 ng/mL.[8] Diferente da Associação Americana de Medicina Reprodutiva, outros autores consideram que a reserva ovariana encontra-se normal quando a contagem dos folículos está acima de 10, somando-se ambos os ovários.[9]Mulheres com comprometimento da reserva ovariana ou idade maior ou igual a 38 terão pior prognóstico com o CP e a IIU e a possibilidade de realizar a FIV deverá ser discutida com o casal.

A avaliação do parceiro é realizada, habitualmente, através do espermograma. A espermocultura e o teste de capacitação espermática são solicitados caso o espermograma apresente alguma anormalidade. Nestas situações sugere-se avaliação do andrologista após exclusão do fator infeccioso. Os valores de referência para normalidade do sêmen estão no capítulo de avaliação do casal infértil.

Disfunções da tireoide são condições que podem afetar de forma adversa a gestação. O hipotireoidismo, mais comum que o hipertireoidismo, eleva as chances de abortamento e retardo mental na prole. Pacientes com TSH acima de 4,5µU/mL devem ser tratadas visando valores abaixo de 2,5 µU/ml.[10]

Indutores orais

As vantagens dos indutores orais em relação às gonadotrofinas são: menor custo do tratamento, menor índice de gestação múltipla, risco quase nulo de síndrome de hiperestímulo ovariano e monitoração ecográfica da ovulação opcional.

Citrato de clomifeno

O CC age inibindo a retroalimentação negativa dos estrógenos aumentando, assim, a secreção de GnRH e consequentemente de FSH. Esta inibição ocorre pela ocupação prolongada dos receptores de estrógenos deixando o eixo hipotálamo-hipofisiário insensível aos níveis sanguíneos dos mesmos.

Esse fármaco é uma mistura de dois isômeros (enclomifeno e zuclomifeno). O enclomifeno tem ação antiestrogênica em todo o organismo, responsável pelos efeitos adversos no endométrio e muco cervical. O zuclomifeno apresenta ação antiestrogênica sobre eixo hipotálamo-hipofisário e estrogênica no útero.

Enquanto a ação do enclomifeno finda após 24 horas, o zuclomifeno é excretado até seis semanas após a ingestão do comprimido.[11] Devido a estas propriedades, o endométrio que apresenta espessura fina no início do ciclo, pelo efeito supressor do enclo-

mifeno, tem a possibilidade de apresentar rápido crescimento no fim da fase folicular, devido aos altos níveis de estrógeno.

A principal indicação do CC é induzir a ovulação em pacientes com oligo/anovulação. Em uma revisão recente da Cochrane, foram avaliados três estudos randomizados e controlados comparando a taxa de gravidez do CC e de placebo. O resultado mostrou uma chance de 5,8 vezes maior de engravidar quando as pacientes utilizaram o CC.[12]

Em 75-80% dos casos o CC restaura a ovulação, a taxa de gravidez por ciclo ovulatório é de aproximadamente 20% e a taxa cumulativa de gravidez em seis a nove ciclos é de 70 a 75%.[13,14] Considerando somente as pacientes que vão engravidar com CC, 75% dos casos ocorrem nos primeiros três ciclos induzidos com ovulação presente.[15] Desta maneira, após três a seis ciclos ovulatórios, caso a gravidez não ocorra, outro método como a inseminação intrauterina ou a fertilização "in vitro" estará indicado.

Como utilizar

A estimulação pode ser iniciada entre o 2º e 5º dia do ciclo e mantida por cinco dias. A dose inicial é de 50mg podendo ser aumentada até 200mg/dia, caso não haja ovulação. O aumento deverá ser gradual objetivando ciclo monofolicular sempre que possível.[16] Há evidências que o aumento da dose acima de 150mg ao dia não melhora a taxa de ovulação nem aumenta o número de folículos recrutados, devendo portanto ser evitada.[17] A ovulação está prevista entre cinco e dez dias após o último comprimido do CC - neste período relações sexuais devem ser incentivadas. Baseado nesse conhecimento, pode-se dispensar o uso de hCG para desencadear a ovulação quando a simples indução da ovulação é o objetivo. Como a dose necessária para induzir a ovulação é proporcional ao IMC, para pacientes abaixo de 45 kg a dose inicial do CC deverá ser de 50mg/dia e para as pacientes acima de 75 kg de 100mg.[18]

Efeitos adversos

Os efeitos antiestrogênicos do CC, mais especificamente do isômero enclomifeno, podem ser responsáveis pela grande discrepância entre a taxa de ovulação e a de gravidez. Isso se deve aos efeitos adversos na produção do muco cervical e na espessura endometrial.

A paciente pode transitoriamente sentir fogachos, mudanças no humor, dor de cabeça e distúrbios visuais.

Devido aos efeitos adversos do CC sob endométrio e muco cervical, outros indutores orais foram introduzidos na indução da ovulação e na hiperestimulação ovariana controlada. O letrozol e o tamoxifeno são as opções de drogas orais que poderiam substituir o CC.

Letrozol

O letrozol é uma droga que foi desenvolvida para tratamento de pacientes com câncer de mama. A primeira publicação, que o introduziu na prática da reprodução humana como um indutor da ovulação, foi feita em 2001 por Mitwally & Casper.[19]

O letrozol é um inibidor da enzima aromatase, responsável pela pro-

dução de estrógenos. Após alguns dias de uso, os baixos níveis de estrogênio liberam o eixo hipotálamo/hipofisário da retroalimentação negativa elevando a secreção de FSH.

Em resposta ao estímulo do FSH, o ovário pode apresentar desenvolvimento uni/multifolicular. Entretanto, em face desse produto não ter sido liberado pela ANVISA para utilização como estimulador da função ovariana e, mais ainda, ser contraindicado pelo laboratório produtor para tal finalidade, não cabe no momento sugerir esse fármaco como agente indutor de ovulação.

Tamoxifeno

O tamoxifeno é um modulador seletivo dos receptores de estrogênio (SERM). Da mesma maneira que o CC, o tamoxifeno apresenta efeito antagonista do estrogênio no hipotálamo, porém com efeito agonista no útero, o que permite uma melhora da espessura endometrial e do muco cervical.

A dose de 20 a 60mg/dia é utilizada do terceiro ao sétimo dia do ciclo. Para pacientes abaixo de 45 kg a dose inicial deverá ser de 20mg/dia e para as pacientes acima de 75 kg de 60mg/dia.[18]

Em uma revisão cuidadosa da literatura, não houve diferença nas taxas de ovulação e gestação quando comparado com o citrato de clomifeno.[12]

Metformina

A metformina é uma biguanida cujo principal efeito é reduzir a gliconeogênese, ou seja, diminuir a produção hepática de glicose e aumentar a sensibilidade periférica à insulina. Consequentemente, reduzem-se os níveis séricos de insulina, bem como ocorre diminuição dos níveis de LH e testosterona livre e elevação do FSH e SHBG.

Em mulheres com SOP associado à resistência ao citrato de clomifeno, a metformina parece melhorar o padrão ovulatório e aumentar a taxa de gravidez.[20]. Seu uso isolado em grupos especiais de mulheres com SOP pode induzir a ovulação, na medida em que corrige desendocrinias próprias dessa síndrome.

A associação da metformina com mudanças do estilo de vida tem sido proposta para reduzir os riscos de diabetes tipo 2 neste grupo de mulheres.

Como utilizar

A dose recomendada é de 1.5-2.5g/dia, por via oral.[21] Sugere-se iniciar com 500-850mg/dia e aumentar a dose da metformina gradualmente, a cada semana, até atingir níveis terapêuticos, com o objetivo de reduzir os efeitos gastrointestinais.

As principais reações são diarreia, náuseas e distensão abdominal. Seu uso deve ser evitado nos casos de doenças renal, pulmonar, cardíaca e hepática avançadas pelo risco de acidose lática associada.

Indutores injetáveis

Esse grupo de fármacos é representado essencialmente pelas gonadotrofinas nas suas diferentes composições.

Constituem-se na principal ferramenta de estimulação nos procedimentos de RA de alta complexidade e, também, são amplamente utilizadas na condução de ciclos de IIU.

Gonadotrofinas

As gonadotrofinas utilizadas na indução da ovulação são o FSH, LH e hCG. As preparações contendo gonadotrofinas evoluíram desde o início da sua utilização. Na década de 60, as gonadotrofinas utilizadas eram extraídas da urina de mulheres menopausadas ou extrato hipofisário.[1] O primeiro produto comercializado foi o hMG, contendo FSH e LH na proporção de 1:1 e pequenas quantidades de hCG. Apresentava reações alérgicas ocasionais, devido ao alto grau de impurezas. Em busca de isolar o FSH, mais importante hormônio para foliculogênese, foi desenvolvido o FSH purificado e posteriormente o FSH altamente purificado (uFSH) com mais de 95% de FSH.

O FSH recombinante (rFSH), fruto do desenvolvimento da engenharia genética, é apresentado em duas formulações: follitropina α (rFSH α) e follitropina β (rFSH β). Tais produtos apresentam uma atividade mais prolongada quando comparados aos urinários e, especialmente, menor variação na bioatividade farmacocinética lote a lote. [22]

A mesma tecnologia permitiu a evolução do hCG urinário (uhCG) em recombinante (rhCG). O melhor conhecimento sobre a foliculogênese, em especial sobre a importância do LH principalmente na fase folicular tardia, estimulou também o desenvolvimento do LH recombinante.

As gonadotrofinas são utilizadas, na indução da ovulação, nos casos de resistência ao CC ou quando a gestação não ocorreu após o uso do mesmo. Nos casos de hiperestimulação ovariana controlada em ciclos de inseminação artificial e fertilização in vitro, as gonadotrofinas são os indutores de primeira escolha.

Uma publicação com 4.062 ciclos em um serviço, utilizando gonadotrofinas em IIU, evidenciou taxas de gestação em 14,4%. [23]

Como utilizar

As gonadotrofinas são utilizadas diariamente a partir do terceiro dia do ciclo até a fase final de maturação folicular. A dose inicial pode ser de 75 a 150UI/dia a depender da idade, reserva ovariana, presença de ovário micropolicístico, resposta ao estímulo anterior e IMC.

As gonadotrofinas também podem ser utilizadas em esquema combinado com CC, tamoxifen ou letrozol. A monitoração ecográfica do ciclo estimulado é obrigatória quando se utiliza as gonadotrofinas, com intuito de evitar gestação múltipla e síndrome de hiperestímulo ovariano. (vide protocolo 2 e 3). Os efeitos adversos mais importantes das gonadotrofinas estão associados ao desenvolvimento multifolicular, como síndrome de hiperestímulo ovariano, torção ovariana e gestação múltipla que serão abordados posteriormente.

INSEMINAÇÃO INTRAUTERINA E A INDUÇÃO DA OVULAÇÃO

A IIU é uma técnica de reprodução humana que consiste em depositar o sêmen do parceiro ou de um doador, após preparo laboratorial, dentro da cavidade uterina. Está indicada quando a mulher não engravida

após 3-4 ciclos de coitos programados. Na vigência de fator cervical e alteração seminal leve/moderada, a IIU é a primeira opção. Para realizá-la com boas chances de sucesso necessita-se dispor de uma concentração maior que três milhões de espermatozoides, com motilidade progressiva, após capacitação espermática. [24] Caso a quantidade de espermatozoides seja inferior, a fertilização in vitro estará indicada.

O preparo seminal em laboratório para a inseminação intrauterina visa obter o maior número de espermatozoides morfologicamente normais em um pequeno volume de meio de cultura, isento de plasma, leucócitos e bactérias.

A IIU pode ser realizada em ciclo natural, não obstante a associação de indutores, orais ou injetáveis, proporcione maiores índices de gestação.

As chances de obter uma gestação variam de acordo com o fator de infertilidade, da associação de fatores em um mesmo casal, número de tentativas frustradas anteriores e da idade dos cônjuges, estando em geral em torno de 10-15% por ciclo.[24] Ciclos que utilizam o CC, isoladamente, apresentam menores taxas de gestação quando comparado com protocolos que associam clomifeno e gonadotrofinas e, especialmente, com gonadotrofinas em uso exclusivo.[25]

Não ocorrendo gravidez até a terceira tentativa com IIU, a FIV passa a ser a opção preferencial, especialmente em pacientes acima de 35 anos. Mulheres mais jovens e/ou aquelas que não podem dispor de FIV, na ausência de gravidez nas condições acima descritas, têm na videolaparoscopia – caso não tenha sido realizada – uma boa alternativa para corrigir defeitos que não tenham sido detectados na semiologia preliminar. Pacientes com idade igual ou superior a 40 anos beneficiam-se mais de fertilização in vitro devido ao baixo índice de gestação com técnicas de baixa complexidade. [24]

As complicações relacionadas à inseminação intrauterina em geral estão associadas à hiperestimulação ovariana controlada e não ao procedimento em si. Raros são os casos de reações alérgicas aos componentes dos meios de cultura e de infecções pélvicas, por contaminação do sêmen, material ou micro-organismos da vagina.

Monitoramento do ciclo induzido

O monitoramento pela detecção do pico de LH urinário não mostrou aceitação prática. O controle do ciclo se faz, no dia a dia, pela ultrassonografia transvaginal seriada e, quando se obtém folículos com diâmetro médio de 18mm -máximo de três maiores que 15mm- atinge-se o ponto ideal de ministrar a gonadotrofina coriônica. Nesse momento deseja-se que o endométrio tenha uma espessura de 9 a 13 mm, o que guarda uma relação com melhores resultados. O hCG mimetiza o pico endógeno do LH e tem a função de finalizar a maturação do oócito e induzir a rotura folicular em torno de 36-38 horas após sua aplicação.[24]

MEDIDA FOLICULAR E APLICAÇÃO DO HCG

Como o tamanho do folículo está relacionado à maturidade oocitária, a medida seriada permite determinar o momento mais adequado para

aplicar o hCG. Quando os folículos atingem 10mm de diâmetro, crescem em média 2mm por dia. Baseado neste fato pode-se repetir a USG diariamente ou a cada dois dias, e aplica-se o hCG quando o maior folículo atinge o diâmetro médio de 18mm(vide protocolo). Segundo Silverberg,[26] pode-se prever as chances de rotura dos folículos de acordo com seu diâmetro em ciclos induzidos.

Tamanho folicular x chances de rotura após aplicação do hCG

Tamanho do folículo	Chances de ovular
≤ 14mm	0,5%
15-16 mm	37,4%
17-18 mm	72,5%
19-20 mm	81,2%
>20 mm	95,5%

O hCG recombinante é aplicado via subcutânea e uma ampola de 250µg desse produto produz os mesmos resultados de 5.000-10.000UI de hCG urinário intramuscular. [27]

Cada serviço de reprodução humana possui protocolos de indução e monitoração do ciclo com pequenas diferenças. Apresentamos a seguir o protocolo do Instituto VERHUM.

Protocolo I (indutores orais)

Recomendações práticas:

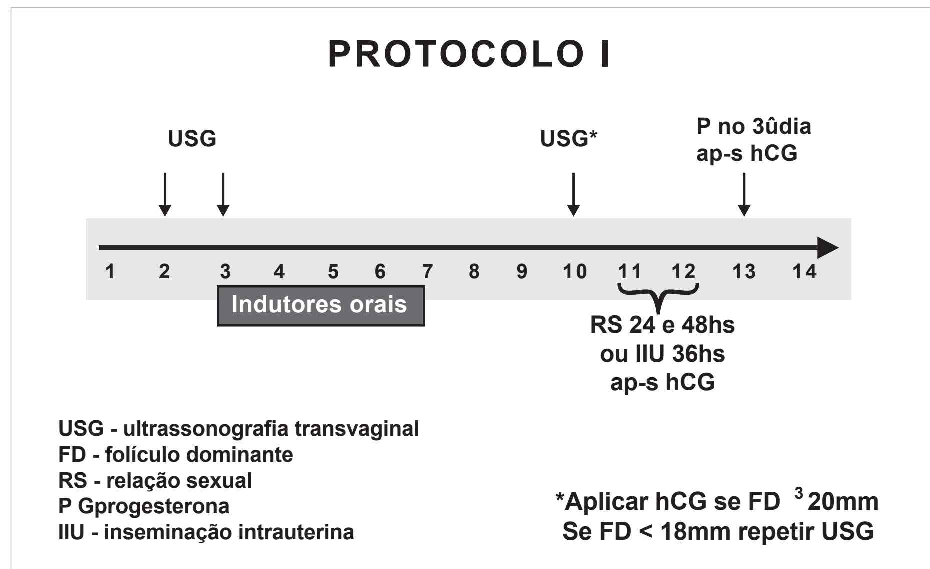
1. Ultrassonografia antes de iniciar o estímulo, no 2° ou 3° dia do ciclo, para contar folículos, identificar cistos ovarianos e medir a espessura do endométrio (<6mm). Repetir a partir do 10°dia do ciclo e, a seguir, de acordo com o crescimento folicular;

2. Citrato de clomifeno (CC) 50-150mg/dia, do quinto ao nono dia do ciclo. Opções: tamoxifeno 20-60mg/dia. Incentivar relações sexuais entre cinco e 10 dias após o último comprimido do indutor, quando o objetivo não seja coito programado ou IIU e sim, uma simples indução de ovulação;

3. Gonadotrofina coriônica (hCG) para induzir a rotura folicular. Aplicar rhCG 250μg ou 5.000-10.000UI hCG urinário quando um dos folículos atingir diâmetro médio de 20mm. Na prática do coito programado, após a aplicação do hCG, recomenda-se orientar relação sexual 24 e 48 hs ou realizar IIU entre 32-40 hs pós hCG;

4. Suporte da fase lútea: Didrogesterona 10mg, 01 comprimido ao dia, via oral, ou progesterona micronizada, 100-200mg/dia via vaginal, iniciando no 3° dia após aplicação do hCG, até a oitava semana de gestação ou até menstruar;

5. Realizar exame de βHCG dezesseis dias após a aplicação do hCG.



Protocolo II (indutores oral e injetável)

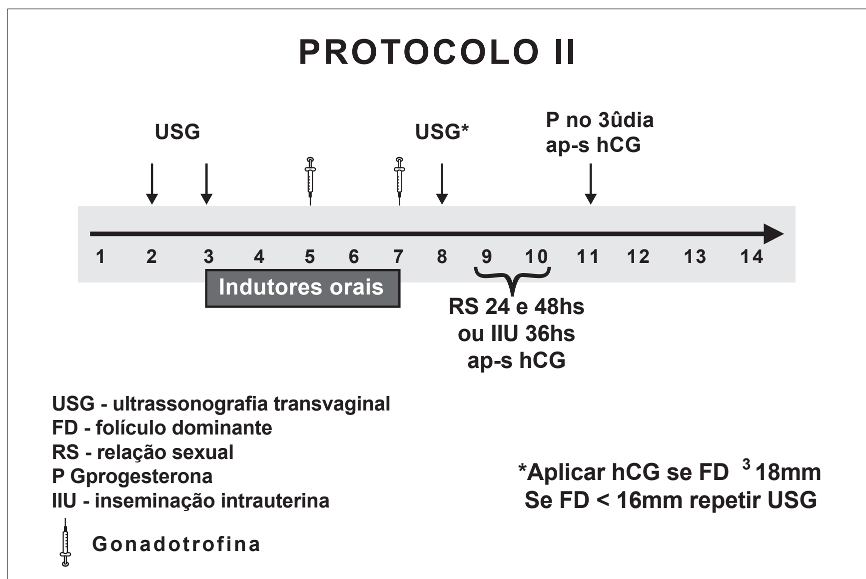
Recomendações práticas:

1. Ultrassonografia antes de iniciar o estímulo, no 2° ou 3° dia do ciclo para contar folículos, identificar cistos ovarianos e medir o endométrio (<6mm). Repetir a partir do 8°-9° dia do ciclo e, a seguir, de acordo com o crescimento folicular;

2. Citrato de clomifeno (CC) 50-150mg/dia, do quinto ao nono dia do ciclo. Opções: tamoxifeno 20-60mg/dia associado a FSH ou hMG 75U,I em dias alternados a partir do 5° dia, até a aplicação do hCG;

3. Gonadotrofina coriônica (hCG) para induzir a rotura folicular. Aplicar rhCG 250µg ou 5.000-10.000UI hCG urinário quando um dos folículos atingir diâmetro médio de 18mm. Após a aplicação do hCG, relação sexual com 24 e 48 hs ou IIU entre 32 a 40 hs pós hCG;

4. Suporte da fase lútea e exame de βHCG iguais ao protocolo I.



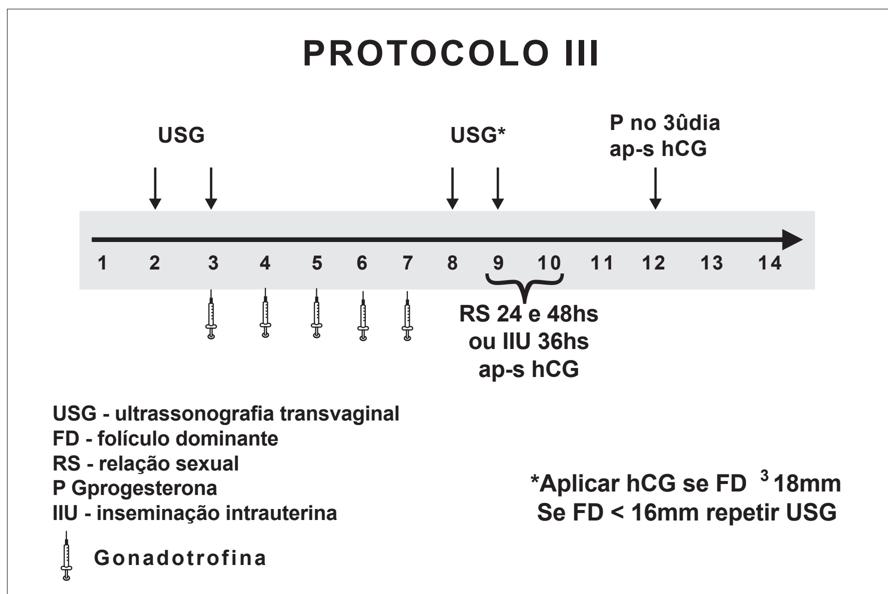
Protocolo III (Indutores injetáveis-gonadotrofinas)

Recomendações práticas:

1. Ultrassonografia antes de iniciar o estímulo, no 2° ou 3° dia do ciclo para contar folículos, identificar cistos ovarianos e medir a espessura do endométrio (<6mm). Repetir a partir do 8°-9° dia do ciclo e a seguir de acordo com o crescimento folicular;

2. Gonadotrofinas (FSH ou hMG), 75 a 150UI, diariamente, a partir do 3° dia do ciclo até a aplicação do hCG. A dose deve ser individualizada;

3. Ultrassonografias, aplicação do hCG e suporte da fase lútea iguais ao protocolo II.



ESTÍMULO OVARIANO EM SITUAÇÕES ESPECIAIS

Amenorreia classificada no grupo I da OMS: Nestes casos o tratamento é realizado através da utilização de FSH associado ao LH (hMG ou rFSH e rLH na proporção de 1:1), em conjunto ou não com IIU. (Vide protocolo 3)

Amenorreia classificada no grupo II da OMS: Para este grupo de pacientes a indução da ovulação pode ser iniciada com protocolos mais simples e baratos como protocolo 1.

Amenorreia classificada no grupo III da OMS: A fertilização in "vitro" com oócitos doados seria a única opção eficaz nesta situação.

Hiperprolactinemia: Nos casos idiopáticos e de microadenoma

de hipófise (<10mm), a primeira opção de tratamento seria a utilização de agonistas dopaminérgicos. A bromoergocriptina, utilizada diariamente na dose de 5 a 10 mg, ou a cabergolina 0,5mg duas vezes por semana são as formas mais utilizadas em nosso meio. O citrato de clomifeno poderá ser utilizado caso os ciclos não se regularizem ou a gestação não ocorra. O controle do campo visual durante a gravidez se faz necessário nos casos de microadenoma de hipófise, monitorando de forma clínica o seu crescimento.

SOP: Em torno de 20 a 25% das pacientes com SOP não responderão ao CC, sendo consideradas clomifeno-resistentes. Neste grupo de mulheres encontra-se mais comumente obesidade, hiperinsulinemia e hiperandrogenismo que cursam com LH elevado dificultando o crescimento folicular. As orientações tanto dietéticas quanto a prática de atividade física devem preceder a indução da ovulação. Caso não apresentem ciclos ovulatórios após perda de peso e uso de metformina, o clomifeno estará indicado.[28]

Para as pacientes com hiperandrogenismo, solicita-se a dosagem de testosterona total e livre e, para afastar patologia da supra-renal, o sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA) e 17-hidroxiprogesterona. Nos casos em que estes últimos estiverem elevados, a utilização de dexametasona na dose de 0,5mg ou prednisona 10mg à noite será benéfica. Em uma revisão cuidadosa da Cochrane, a associação da dexametasona ao clomifeno, na dose de 2mg do 5º ao 14º dia do ciclo, melhorou significativamente as taxas de ovulação e gestação. O efeito dessa combinação foi observado em mulheres usuárias de CC, com hiperandrogenismo, quando comparada com o uso do CC isolado.[12]

O protocolo com CC será a primeira escolha na anovulação em mulheres com SOP. Nos casos de resposta inadequada devido à persistência da anovulação, efeitos adversos sob o muco cervical e endométrio ou na ausência de gestação após 3-4 ciclos, pode-se lançar mão das gonadotrofinas.

Os protocolos utilizados são os de dose fixa, *step up* e *step down*.

No protocolo *step up* convencional, inicia-se FSH na dosagem de 75UI diariamente e caso não haja crescimento folicular (>10mm), incrementa-se mais 75UI a cada 5-7 dias. Este protocolo traz elevados índices de ovulação (70%), porém taxas inaceitáveis de gestação múltipla (36%) e síndrome de hiperestímulo ovariano (14%).[29]

Com intuito de reduzir estas complicações, alguns autores sugerem um estímulo crônico, com baixas doses iniciais e baixo incremento nas doses de FSH, que resulta em índices comparáveis de gestação com menos complicações.[30,31] Inicia-se com 75UI por 14 dias e, caso não apresente dominância folicular, o incremento de 37,5UI é realizado a cada sete dias, atingindo a dose máxima de 225UI. Não havendo desenvolvimento folicular até o 35º dia, o ciclo é cancelado. Se no primeiro ciclo houve desenvolvimento exagerado de folículos, o próximo será iniciado com 37,5UI a menos e – na hipótese de resposta insuficiente - com 37,5UI a mais. A dose inicial de 75UI poderá ser ajustada de acordo com o IMC e com aspecto ecográfico do OMPC. A taxa

de gravidez para o regime crônico de baixa dose é de 57% após seis ciclos, com 75% dessas gestações ocorrendo nos três primeiros ciclos de estímulo. White 1996.

O protocolo *step down* tenta mimetizar o ciclo natural quando no início da fase folicular encontram-se níveis mais elevados de FSH, com redução do mesmo ao longo do desenvolvimento folicular. Inicia-se com 150UI/dia de FSH e quando um folículo atinge tamanho ≥10mm a dose é reduzida para 112,5 e , após três dias, para 75UI/dia.

Em um estudo o protocolo *step down*, em relação ao *step up*, apresentou maior índice de desenvolvimento multifolicular e de maior chance de cancelamento por risco de gemelaridade, sem acréscimo nas taxas de gestação. [32]

Complicações

Gestação múltipla

O sucesso da IO e da HOC costumava ser avaliado pelo êxito em se obter uma gestação clínica. Atualmente visamos obter o maior índice de bebês saudáveis nascidos a termo com a menor taxa de gemelaridade possível.

A gestação múltipla encontra-se associada à elevada morbimortalidade maternofetal. Quanto maior o número de fetos em desenvolvimento, maior o risco maternofetal. Independente disso, os custos com pré-natal, parto e com recém nascido nas primeiras seis semanas são 4-5 vezes maior em uma gestação gemelar e 10 vezes mais quando trigemelar em comparação com gestação única. [33]

Os índices de gestação em ciclos estimulados estão relacionados ao número de folículos com diâmetro maior ou igual a 15mm, quando ocorre o pico espontâneo do LH ou a aplicação do hCG. Porém folículos ainda não considerados maduros (<15mm) também podem romper e liberar oócitos viáveis.

Com o intuito de reduzir o número de gestações múltiplas, pode-se preferir utilizar baixas doses de gonadotrofinas ou substituí-las pelos indutores orais. Aproximadamente 8% das gestações resultantes do uso do citrato de clomifeno são gemelares e 1% trigemelares. [34]

O controle ecográfico é a melhor maneira de diagnosticar o desenvolvimento multifolicular e estabelecer critérios para cancelar o ciclo, aspirar os folículos supranumerários ou converter o ciclo para FIV, estratégias eficazes em reduzir a chance de multigemelaridade. O ciclo deverá ser cancelado caso haja mais de três folículos >15mm.

Torção ovariana

As pacientes que apresentam volume ovariano aumentado em decorrência do estímulo ovariano apresentam maior risco de torção ovariana. A dor pélvica progressiva associada à ecodopplerfluxometria ovariana, que evidencia diminuição na vascularização, são indícios do diagnóstico de torção ovariana.

O tratamento videolaparoscópico precoce pode permitir a conservação do órgão. Habitualmente o aspecto ovariano é escuro, isquêmico ou hemorrágico. Deve-se realizar a rotação do ovário para o eixo correto e aguardar o retorno da perfusão antes

de decidir pela ooforectomia.

Mulheres com resposta multifolicular devem suspender as atividades físicas profilaticamente durante o estímulo ovariano.

Gestação ectópica (GE)

Os índices de GE variam de 0,8 a 8%. Os principais fatores determinantes de risco elevado de implantação ectópica estão associados à presença de endometriose e/ou patologia tubária.[35, 36]

Câncer ovariano

Os trabalhos que associam os indutores da ovulação ao câncer de ovário têm resultados controversos.

Segundo uma metanálise, pacientes que fizeram uso do CC por mais de 12 meses e não engravidaram apresentaram risco de câncer epitelial ovariano 2,8 vezes mais elevado em relação a pacientes férteis.[37]

Um estudo posterior, que analisou 8 séries de casos controle, concluiu que independente do tipo de indutor utilizado ou do número de ciclos, mesmo que acima de 12, não existe aumento na incidência de câncer de ovário.[38]

Como não há benefícios em termos de gestação e os trabalhos são controversos sobre o risco oncogênico, o uso de indutores, especialmente o CC, não deverá ser prolongado por mais que seis ciclos.

Síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO)

A síndrome de hiperestimulação ovariana é, habitualmente, uma iatrogenia decorrente do estímulo medicamentoso por meio de indutores da ovulação.

Na grande maioria dos casos, ocorre quando se utilizam gonadotrofinas em ciclos de fertilização "in vitro".

O fator desencadeador da SHO é o hCG aplicado para induzir a rotura folicular, entretanto, isoladamente, esse produto é incapaz de provocar a vasodilatação e o aumento da permeabilidade capilar, responsáveis pelas manifestações clínicas da enfermidade.

O principal agente envolvido é o fator de crescimento vascular epitelial (VEGF).[39]

Para utilizar com cautela as gonadotrofinas é fundamental valorizar os fatores de risco da SHO: pacientes jovens(<35anos); baixo índice de massa corpórea; síndrome dos ovários policísticos; episódios prévios de SHO; histórico de alergias; contagem de ±15 folículos antrais na fase folicular inicial; altos níveis de hormônio antimülleriano.

A SHO surge habitualmente cinco a oito dias após a aplicação do hCG e, clinicamente, se caracteriza por dor e aumento de volume abdominais, náuseas e vômitos.

A ultrassonografia evidencia aumento de volume ovariano e presença de ascite. Quadros mais graves podem se acompanhar de oligúria, anúria, hidrotórax, hemoconcentração e distúrbios hidroeletrolíticos.

"Apesar de ser autolimitada e durar alguns dias, especialmente na ausência de gravidez, é uma das mais sérias complicações em reprodução assistida e representa um risco à vida."[40] Em face disso, o manejo da síndrome deve ser realizado por especialistas em reprodução assistida.

INDUÇÃO LAPAROSCÓPICA DA OVULAÇÃO (ILO)

O primeiro tratamento estabelecido para a síndrome dos ovários policísticos foi a ressecção em cunha dos ovários, documentada em 1935 por Stein e Leventhal .[41] Desde então, houve várias mudanças na técnica cirúrgica, a qual passou da clássica ressecção em cunha a múltiplos pontos de abertura eletrocirúrgica da superfície ovariana, via laparoscópica, utilizando laser ou eletrocautério, mono ou bipolar.[42] São realizadas quatro a oito punções de 4 a 5 mm de profundidade em cada ovário.

Após o procedimento, o perfil endocrinológico da paciente se modifica possibilitando, na maioria das vezes, a ovulação espontânea. A cauterização em pontos da cortical ovariana conduz a uma redução da exagerada população de folículos antrais, com declínio dos níveis de inibina e da produção de andrógenos. A esperada liberação mais abundante de FSH induz o crescimento folicular e aromatização com maior produção de estrógenos, restaurando o *feedback* na hipófise e hipotálamo.[43]

As taxas de gravidez, de nascidos vivos e de abortos em pacientes submetidas à ILO são semelhantes a aquelas observadas nas usuárias de gonadotrofinas.[44] As vantagens do método são a diminuição do risco de hiperestímulo e de gravidez múltipla.[42] As principais complicações verificadas são as aderências pélvicas, habitualmente em menor teor que aquelas induzidas pela cirurgia convencional e, mais raramente, efeitos adversos sobre a reserva ovariana.[44]

Enfim, a cauterização laparoscópica dos ovários micropolicísticos não representa a alternativa de primeira linha na correção dos distúrbios anovulatórios em portadoras de SOP. Entretanto, pode ser uma opção válida em pacientes que respondem exageradamente ou não respondem aos indutores medicamentosos, possuem plano de saúde que custeia o procedimento e, especialmente, naquelas que não dispõem de recursos financeiros para utilização de gonadotrofinas.

Conclusão

A indução da ovulação e a hiperestimulação ovariana controlada são alternativas de tratamento que, devido à baixa complexidade e conduzidos por profissionais adequadamente orientados, podem ser oferecidas com bons resultados, mesmo em serviços com tecnologia limitada. A avaliação adequada da mulher infértil permite determinar aquela com melhor ou pior prognóstico de gravidez.

O conhecimento da fisiologia ovariana, associado ao desenvolvimento tecnológico nos últimos anos, permitiu um grande avanço na produção de drogas mais seguras e cômodas para as pacientes. Infelizmente, o seu uso tem sido associado a efeitos adversos, como a multigemelaridade e a síndrome de hiperestimulação ovariana, que estamos, cada dia mais, aprendendo a evitar.

Os resultados, incluindo as complicações da IO e da HOC, necessitam ser muito bem discutidos e constar no termo de consentimento informado.

Enfim, a abordagem adequada da mulher que necessita de estimulação ovariana passa pela cuidadosa seleção do agente indutor do crescimento folicular e a criteriosa monitorização do ciclo na condução do procedimento.

Mais ainda, o tratamento deve ser norteado pelo bom senso, onde é importante identificar casos que podem ser manuseados no consultório e aqueles que, devido a sua maior complexidade, exigem tratamento especializado.

Referências

1. Gemzell CA, Diczfalusy E, Tillinger KG. Human pituitary follicle stimulating hormone. I. Clinical Effect of a Partially Purieed Preparation. Ciba Found Colloq Endocrinol.1960;13:191.
2. National Collaborating center for women's and children's health/ National Institute for Clinical Excellence. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. London:RCOG press 2004.
3. Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group (2004) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod. 2004;19(1):41–7.
4. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Effectiveness and treatment for unexplained infertility. Fertil Steril. 2006;86 Suppl 4:S111-114.
5. Cohlen BJ, Vandekerckhove P, te Velde ER, et al. Timed intercourse versus intra-uterine insemination with or without ovarian hyperstimulation for subfertility in men. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD000360.
6. Veltman-Verhulst SM, Hughes E, Ayeleke RO, et al. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 19;2:CD001838.
7. G.A.J. Dunselman, N. Vermeulen, C. Becker, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod. 2014;29(3):400-412.
8. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. Fertil Steril. 2015;103(6):e44-50.
9. Agarwal, A., Verma, A., Agarwal, S., et al. Antral follicle count in normal (fertility-proven) and infertile Indian women. Indian J Radiol Imaging. 2014 Jul-Sep;24(3): 297–302.
10. T. Plowden, E. Schisterman, S. Zarek, et al. Association between subclinical hypothyroidism and pregnancy loss. Fertil Steril. 2015;104, Issue 3, Suppl Page e55.
11. Mikkelson TJ, Kroboth PD, Cameron WJ, et al. Single-dose pharmacokinetics of clomiphene citrate in normal volunteers. Fertil Steril. 1986;46(3):392-6.
12. Brown J, Farquhar C, Beck J, et al. Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct

7;(4):CD002249.
13. Messinis IE. Ovulation induction: a mini review. Hum Reprod. 2005;20(10):2688-97.
14. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, et al. A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotrophic oligoamenorrheic infertility. Fertil Steril. 2002;77(1):91-97.
15. Homburg R, Insler V. Ovulation induction in perspective. Hum Reprod. 2002;8(5):449-6.
16. Petersen, Kathrine Birch, et al. "Mono-ovulation in women with polycystic ovary syndrome: a clinical review on ovulation induction."
Reprod Biomed Online. 2016 Jun;32(6):563-83.
17. Dickey RP, Taylor SN, Curole DN, et al. Relationship of clomiphene dose and patient weight to successful treatment. Hum Reprod. 1997;12(3):449-53.
18. Dickey RP. Ovulation induction for intrauterine insemination I: oral drugs clomiphene, tamoxifen, letrozole. In: Dickey RP, Brinsden PR, Pyrzak, editors. Manual of Intrauterine Insemination and Ovulation Induction. New York: Cambridge University Press;2010. p. 68-79.
19. Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. Fertil Steril. 2001;75(2):305–9.
20. Tang, T., Lord, J. M., Norman, R. J., et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2012 May 16;(5):CD003053.
21. Shoham Z & Howles C.M. Drugs used for ovarian stimulation: Clomiphene citrate, aromatase inhibitors, metformin, gonadotropins, gonadotropin-releasing hormone analogs, and recombinant gonadotropins. In: Gardner D. K, Weissman A, Howles C. M, Shoham Z. editors. Textbook of Assisted Reproductive Techniques. Inglaterra: Informa Healthcare;2012. p. 51-74.
22. Balen, A. H., Hayden, C. J., & Rutherford, A. J. Clinical efficacy of recombinant gonadotrophins. Hum Reprod. 1999;14(6):1411-17.
23. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, et al. Risk factors for high-order multiple pregnancy and multiple birth after controlled ovarian hyperstimulation: results of 4,062 intrauterine insemination cycles. Fertil Steril 2005;83(3):671-83.
24. Remohí J, Bellver J, Domingo J, et al. Inseminación artificial. In: Villasante A, Puzzielo L, editors. Manual práctico de esterilidad y Reproducción Humana. Espanha: McGRAW-HILL;2008. p. 23-40.
25. Sinha S, Agrawal N. Gonadotropin Alone is a Better Drug for Ovarian Stimulation than in Combination with Clomiphene in Intrauterine Insemination. J Obstet Gynaecol India. 2016;66(5):333-8.
26. Silverberg KM, Olive DL, Burns WN, et al. Follicular size at the time of human chorionic gonadotropin administration predicts ovulation outcome on human menopausal gonadotropin-stimulated cycles. Fertil Steril. 1991;56(2):296-300.

27. Lorusso F, Palmisano M, Serratì G, et al. Intrauterine insemination with recombinant or urinary human chorionic gonadotropin: A prospective randomized trial. Gynecol Endocrinol. 2008 Nov;24(11):644-8.
28. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 2007;356:551-66.
29. Pyrzak R. Cryopreservation: Dickey RP, Brinsden PR, Pyrzak, editors. Manual of Intrauterine Insemination and Ovulation Induction. New York: Cambridge University Press;2010. p. 119-29.
30. Serour GI, Aboulghar M, Al Bahar A, et al. Phase IV, open-label, randomized study of low-dose recombinant human follicle-stimulating hormone protocols for ovulation induction. Reprod Biol Endocrinol. 2014 Jun 18;12:52.
31. Orvieto R, Homburg R. Chronic ultra-low dose follicle-stimulating hormone regimen for patients with polycystic ovary syndrome: one click, one follicle, one pregnancy. Fertil Steril. 2009 Apr;91(4 Suppl):1533-5.
32. Casadei L, Puca F, Emidi E, et al. Sequential low-dose step-up and step-down protocols with recombinant follicle-stimulating hormone in polycystic ovary syndrome: prospective comparison with step-down protocol. Arch Gynecol Obstet. 2012 Nov;286(5):1291-7.
33. Hall JE, Callhan TL. Economic consideratios. In: Blickstein I, Keith LG, eds. Multiple Pregnancy: Epidemiology, Gestation, and Perinatal outcome, 2nd edn. London: Taylor & Francis, 2005: 889-94.
34. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine.
Use of clomiphene citrate in infertile women: a committee opinion. Fertil Steril. 2013;100(2):341-8.
35. Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, et al. Homologous intrauterine insemination. An evolution of prognostic factors based on a review of 2473 cycles. Acta Obstet Gynecol Scand. 2001;80(1):74-81.
36. Dickey RP, Matias R, Olar TT, et al. The occurrence of ectopic pregnancy with and without clomiphene citrate use in assisted and non-assisted reproductive technology. J In Vitro Fert Embryo Transf. 1989;6:294-7.
37. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II: Invasive ephitelial ovarian cancer in white women. Am J Epidemiol 1992;136:1184-203.
38. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, et al. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. N Engl J Med. 1994;331:771-6.
39. Soares SR, Gómez R, Simón C, et al. Targeting the vascular endothelial growth factor system to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod Update. 2008;14(4):321-33.
40. Lopes JRC, Adami K, Lopes VM. Síndrome de hiperestimulação ovariana. In:, Dzik A, Pereira DHM, Cavagna M, Amaral WN.editores. Tratado de Reprodução Assistida. São Paulo: Segmenta Farma;2010. p. 263-76.
41. Stein I, Leventhal M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ova-

ries. Am J Obstet Gynecol. 1935;29:81-91.
42. Eftekhar M, Deghani Firoozabadi R, Khani P, et al. Effect of Laparoscopic Ovarian Drilling on Outcomes of In Vitro Fertilization in Clomiphene-Resistant Women with Polycystic Ovary Syndrome. Int J Fertil Steril. 2016 Apr-Jun;10(1):42-7.
43. Hendriks ML, Ket JCF, Hompes PGA, et al. Why does ovarian surgery in PCOS help? Insight into the endocrine implications of ovarian surgery for ovulation induction in polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2007;13(3):249-64.
44. Farquhar C, Lilford R, Marjoribanks J, et al. Laparoscopic 'drilling' by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18;(3):CD001122.

19 TÉCNICAS DE BAIXA COMPLEXIDADE

Rosaly Rulli Costa
Victor Edgard Tavares Sousa

Inseminação intrauterina com estimulação controlada dos ovários é usada como tratamento de primeira linha nos casos de infertilidade sem causa aparente. Idade da mulher deve ser levada em conta

19 Técnicas de baixa complexidade

Rosaly Rulli Costa
Victor Edgard Tavares Sousa

A inseminação artificial remonta a séculos passados. John Hunter, em 1790 usando sêmen de doador realizou a primeira inseminação de que se tem notícia. Geralmente adotava-se este procedimento quando havia alterações no sistema reprodutor masculino ou feminino que inviabilizavam a gravidez através do coito convencional[1].

Diversos locais já foram utilizados no sistema reprodutivo feminino para inseminação artificial: vagina, cérvice, tuba uterina e cavidade peritoneal[1, 2].

Atualmente a cavidade uterina ainda representa o melhor local para inseminação com resultados animadores[1,3]. A inseminação intrauterina (IIU) com estimulação controlada dos ovários é uma técnica usada como tratamento de primeira linha para casais apresentando quadro de subfertilidade[4].

CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA

Os avanços tecnológicos da saúde reprodutiva no que concerne a Reprodução Humana Assistida são definidos por Corrêa como "um conjunto de técnicas de tratamento médico paliativo, em condições de infertilidade humana, visando à fecundação"[5]. Para alguns serviços e autores, as técnicas de fertilização assistida são divididas em baixa e alta complexidade. O coito programado (CP) e a IIU seriam inclusas nas técnicas de baixa complexidade, sendo a fertilização in vitro (FIV) uma técnica de alta complexidade.

Neste capitulo abordaremos apenas a IIU com estimulação ovariana hormonal. Tal técnica de baixa complexidade consiste na deposição de gametas masculinos, após preparo laboratorial do sêmen, no interior do útero visando gravidez.

Em meta análises recentes ficou demonstrado que o crescimento multifolicular é associado a uma alta taxa de gravidez quando comparado ao crescimento monofolicular, existindo porém, a desvantagem da hiperestimulação ovariana e da gravidez múltipla. As taxas de gravidez giram ao redor de 8 a 22% [4,6,7].

Durante muitos anos a infertilidade conjugal foi subestimada como um importante agravo à saúde. Segundo os dados da American Society for Reproductive Medicine (ASRM) em torno de 10% dos casais norte-americanos em idade reprodutiva apresentam infertilidade[8]. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), 25% dos casais dos países desenvolvidos são afetados pela infertilidade[9]. No Brasil, a estimativa é que cerca de 270 mil tenham dificuldades para gerar filhos[10].

INDICAÇÕES

1. Fator cervical.
2. Fator imunológico.
3. Disovulias.
4. Fator masculino leve
5. Endometriose leve ou moderada após correção das distorções anatômicas.
6. Infertilidade sem causa aparente.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Na dependência dos protocolos e procedimentos operacionais padrão (POPS) implantados pelos serviços públicos ou privados, os critérios de inclusão, cancelamento e protocolos de estimulação ovariana são definidos em sua maior parte pelas características desses mesmos serviços. Assim sendo no Centro de Pesquisa e Ensino do Serviço de Reprodução Assistida do Hospital Regional da Asa Sul/SES/DF (CEPRA) os critérios para inclusão de pacientes são:

- Pacientes com menos de 39 anos.
- Pelo menos 03 milhões de espermatozoides do tipo A no recuperado após capacitação.
- Permeabilidade tubária.
- FSH do 3º dia do ciclo ≤ 10 mUI/ml
- Ecografia basal com número de folículos antrais ≥ a 7

CRITÉRIOS DE CANCELAMENTO

1. Crescimento de apenas 1 folículo dominante (acima de 15 mm).
- Nestes casos orientar o coito programado ou cancelar o ciclo

2. Crescimento de 4 ou mais folículos dominantes (acima de 15 mm).
- Cancelar o estímulo e não aplicar o HCG– orientar relações sexuais apenas com preservativo até a menstruação
- Considerar a possibilidade de converter para FIV.
- Endométrio com espessura menor de 7mm, apesar de uma estimulação ovariana adequada.
- Aconselhar o coito programado após a aplicação do HCG ou
- Cancelar o ciclo

4. Resposta ovariana contra lateral á trompa pérvia se a permeabilidade tubária for unilateral
- Aconselhar o coito programado após aplicação do HCG ou
- Cancelar o ciclo

TÉCNICAS

De modo a alcançar-se uma amostra ideal para IIU, torna-se necessário retirar-se o plasma seminal, debris celulares, células não germinativas e espermatozoides imóveis do ejaculado, resultando em uma alíquota com alta concentração de espermatozoides com motilidade progressiva e morfologicamente normais. Dentre as diversas técnicas utilizadas a centrifugação da amostra seminal utilizando-se gradiente de densidade seguido de *swim-up,* é amplamente utilizada, especialmente para amostras com desvios nos parâmetros de normalidade. Independente das técnicas empregadas no preparo e capacitação do sêmen obtido por masturbação para a IIU, o objetivo é mimetizar a ação do organismo feminino sobre o material coletado: simulação da função vaginal, ação natural do muco cervical e das tubas uterinas.

De uma maneira geral estes resultados são obtidos quando se aplica as diversas técnicas de aquecimento, centrifugação e lavagem do sêmen[11]. Por isso na capacitação pretende-se separar os espermatozoides móveis e normais do líquido seminal. A purificação através de gradientes e por centrifugação remove micro-organismos, leucócitos, células germinais imaturas e espermatozoides anômalos. O sêmen capacitado é colocado num cateter fino,

atóxico, num volume de 0,1-0,5 ml contendo no mínimo 500.000 espermatozoides capacitados. Quando se usa amostras de sêmen de doador, procede-se o descongelamento do material sendo que o preparo é o mesmo do descrito.

Não existem evidencias suficientes para recomendar especificamente uma técnica de preparo. Estudos randomizados e controlados, comparando a efetividade dos diferentes métodos não demonstraram melhores resultados clínicos, não obstante sugiram uma preferência pelas técnicas que usam diversos gradientes[12]. Em geral não se realiza a IIU além de 3 vezes. Cerca de 80% das gestações clínicas são obtidas durante os três primeiros ciclos[13].

INSEMINAÇÃO HETERÓLOGA E HOMÓLOGA

A IIU pode ser dividida em dois grandes grupos: Inseminação intrauterina homóloga (IIUH), quando o sêmen utilizado é o do próprio marido ou companheiro, e a inseminação com sêmen de doador (IIUSD) onde não há a correspondência entre os dados genéticos do pai[14].

PROTOCOLOS DE TRATAMENTO

Os protocolos utilizados devem ser precedidos pela avaliação clínica completa e específica para a fertilização assistida, realização de exames obrigatórios, exames complementares e fornecimento e esclarecimento detalhado do termo de consentimento livre esclarecido (TCLE).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) exige que homens e mulheres realizem os seguintes exames para a triagem laboratorial previamente ao procedimento de reprodução assistida.

TRIAGEM LABORATORIAL OBRIGATÓRIA
i. Sífilis
ii. Hepatite B (HBsAg e anti-HBc)
iii. Hepatite C (anti-HCV)
iv. HIV 1 e HIV 2
v. HTLV I e II
vi. Vírus Zika: detecção do anticorpo contra o vírus Zika (IgM).

Segundo Nota Técnica 008/2016/GSTCO/GGMED/DIARE/ANVISA[15], o prazo de validade dos exames de triagem laboratorial para deve ser de, no máximo, até 30 (trinta) dias antes da realização do procedimento.

Os exames complementares comumente adotados são:

EXAMES COMPLEMENTARES FEMININOS
i. Tipagem sanguínea – ABO e Rh;
ii. Papanicolau com menos de um ano;
iii. Ecografia transvaginal basal preferencialmente no 3º, 4º. ou 5º. dia do ciclo menstrual;*
iv. Histerossalpingografia com pelo menos dois anos;
v. Citomegalovírus IgM e IgG;
vi. Toxoplasmose IgM e IgG;
vii. Rubéola IgM e IgG;
viii. Chagas;
ix. FSH e estradiol do 3o dia do ciclo;
x. Avaliação psicológica do casal
xi. Histeroscopia;**
xii. Vídeolaparoscopia e avaliação genética, se necessário.

* Para avaliação da reserva ovariana com contagem do número e diâmetro de folículos antrais em cada ovário, com menos de seis meses.
** Em caso de alterações na HSG ou ecografia, história de miomectomia, curetagens uterinas, abortamento habitual e outras intervenções intracavitárias.

EXAMES COMPLEMENTARES MASCULINOS
i. Tipagem sanguínea – ABO e Rh;
ii. Espermograma e espermocultura com menos de seis meses;
iii. Citomegalovírus IgM e IgG;
iv. Teste de prognóstico seminal, se necessário;
v. Avaliação andrológica;
vi. Avaliação genética em casos de astenozoospermia severa idiopática (>80% de espermatozoides imóveis), azoospermia não obstrutiva, oligospermia severa (<1,0 X 106)

São usados protocolos diferenciados e personalizados para cada casal. Os mais utilizados atualmente são:

ESQUEMA I

- Citrato de clomifeno 100mg, 01 comprimido de 12/12h do 3º ao 7º dia do ciclo.
- Gonadotrofinas no 5º., 7º. e 9o. dias do ciclo. Doses adicionais de gonadotrofinas poderão ser orientadas a partir do 10º dia na dependência da resposta ovariana verificada
- 75UI em pacientes com menos de 30 anos.
- 150UI em pacientes com mais de 30 anos.
- Gonadotrofina coriônica humana 10.000 UI administrada quando pelo menos 02 dos folículos atingirem diâmetro médio de 18 mm.

Interromper as medicações para estimulação ovariana.

- Progesterona natural micronizada 400 mg via vaginal iniciada na noite da inseminação e mantida até a 12ª semana de gestação ou até verificação dos batimentos cardíacos fetais (BCF).
- Caso os folículos não tenham rompido até a inseminação orientar relação sexual no dia seguinte e iniciar a progesterona na noite seguinte também.

ESQUEMA II

- Gonadotrofinas diariamente entre 18-20 h a partir do 3º dia do ciclo, podendo prolongar-se até o 12º dia na dependência da resposta ovariana verificada na ecografia.
- 75UI em pacientes com menos de 30 anos.
- 150UI em pacientes com mais de 30 anos.
- Este esquema é personalizado, portanto o acréscimo ou diminuição da dose dependerá da resposta da paciente;
- Gonadotrofina coriônica humana 10.000 UI administrada quando pelo menos 01 dos folículos atingir diâmetro médio de 18 mm. Interromper as medicações para estimulação ovariana.
- Progesterona natural micronizada 400 mg via vaginal iniciada na noite da inseminação e mantida até a 12ª semana de gestação ou até verificação dos batimentos cardíacos fetais (BCF).
- Caso os folículos não tenham rompido até a inseminação orientar relação sexual no dia seguinte e iniciar a progesterona na noite seguinte.

Os esquemas a seguir, adaptados a pacientes com menos de 30 anos, resumem comparativamente os esquemas de estimulação ovariana apresentados.

ESQUEMA I

DIA DO CICLO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D - 2	D - 1	D 0	D + 1	D + 2
Citrato de clomifeno			100mg												
Gonadotrofinas (UI)					75		75		75						
Gonodatrofina coriônica											hCG				
Inseminação													IIU		
Progesterona														400 mg	

ESQUEMA II

DIA DO CICLO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D - 2	D - 1	D 0	D + 1	D + 2
Gonadotrofinas (UI)			75												
Gonodatrofina coriônica											hCG				
Inseminação													IIU		
Progesterona													40mg		

A OMS recomenda que o homem esteja com 2 a 7 dias sem ejacular, de modo a otimizar a qualidade seminal[16]. Todavia, em casos de amostras seminais de baixa qualidade no dia da IIU, requisitar ao paciente uma nova coleta, sequencial ao primeiro ejaculado, pode resultar em incremento da qualidade seminal.

Os esquemas a seguir, adaptados à pacientes com menos de 30 anos, resumem comparativamente os esquemas de estimulação ovariana apresentados. Alguns estudos relatam melhoria dos parâmetros de um segundo ejaculado, em alguns pacientes oligozoospérmicos[17, 18], coletado não mais do que 60 minutos após o primeiro.

Apesar de não ser consenso na literatura[19], estudos sugerem que algumas amostras seminais, obtidas em sequência, apresentaram motilidade progressiva e contagem total de espermatozoides móveis significativamente melhores[20].

MONITORAMENTO FOLICULAR

- Ecografia transvaginal basal entre o 2º e 3º dia do ciclo para verificar número de folículos antrais, presença de cistos ovarianos ou patologias endometriais;
- Ecografia transvaginal entre o 8º e 9º dia do ciclo para:

  - Medir todos os folículos no seu diâmetro médio.
  - Medir a espessura endometrial máxima e avaliar o padrão laminar.

- Ecografias transvaginais subsequentes a depender do crescimento folicular a cada 24-48 h até a vigência de dois ou mais folículos acima de 18 mm.
- Ecografia entre 24 e 48 h após a inseminação intrauterina quando não houver ruptura folicular ou a critério médico.

RECOMENDAÇÕES

Dias que antecedem a IIU:

- Realizar moldagem do colo na ocasião da ecografia transvaginal basal com o tipo de cateter que será utilizado na ocasião da inseminação.
- Recomendar que o casal não tenha mais relações sexuais a partir da ecografia do 10º - 11º. dia para que seja respeitado o período de abstinência ideal para o preparo de sêmen (2 a 5 dias).
- Aplicação da gonodatrofina coriônica humana - hCG 10.000UI prescrita na vigência de dois ou até três folículos acima de 18mm, independente do esquema de estimulação utilizado. Se o casal tiver abstinência superior a cinco dias, recomendar relação sexual com camisinha na noite do hCG.
- A inseminação intrauterina será realizada 36 a 42 horas após a aplicação do hCG, de preferência na 38ª hora.

Momentos antes da IIU:

- Solicitar à paciente que beba água para encher a bexiga.
- Posicionar a paciente em posição ginecológica.
- Realizar ecografia transvaginal para avaliação da ruptura folicular
- Exame especular com exposição do colo uterino.
- Limpeza do colo uterino com gaze umedecida em água destilada sem tocar nas paredes vaginais.
- Aspiração delicada de muco cervical (se houver) com seringa de insulina.
- Introdução delicada do cateter de deposição dos espermatozoides com 1 cm a menos da moldagem ou a 6,5 cm se não houver moldagem prévia.
- Deposição dos espermatozoides de forma lenta.
- Retirada do cateter mantendo o embolo pressionado.
- Observar a presença de refluxo dos espermatozoides, cólica e sangue.
- Retirada do especulo sem comprimir ou tracionar o colo uterino.
- Posicionamento da paciente em decúbito dorsal horizontal.
- Repouso por 15 minutos.

Após a IIU:

- Prescrever Progesterona natural micronizada 400 mg via vaginal iniciada 24 h pós IIU
- Solicitar dosagem de bHCG sanguíneo 14 dias após a inseminação intrauterina.
- Agendar retorno para entrega do resultado de bHCG.

Na entrega do resultado de bHCG:

- Se a paciente engravidou:

  - Deverá retornar para ecografia após 07 e 14 dias do bHCG sanguíneo para avaliação do saco gestacional e número de embriões implantados e BCF;
  - Orientar uso de progesterona até 12ª semana de gestação.
  - Orientar uso de Acido fólico 5 mg, 01 comprimido ao dia

- Se houver menstruação a paciente deverá entrar em contato nos três primeiros dias do ciclo para ser novamente orientada.

COMPLICAÇÕES

Dentre as complicações inerentes a IIU, as mais temidas e citadas estão:

Síndrome de hiperestímulo ovariano (SHEO):

Sua incidência varia em torno 1 a 10%[21]. Na forma grave, mais frequentemente encontradas em técnicas de alta complexidade FIV, estima-se de 0,2% a 1% de todos os ciclos de reprodução assistida sendo associada com mortalidade entre 1:45.000-1:50.000 entre as mulheres submetidas à indução da ovulação[22].

Gestações múltiplas

A ocorrência de gravidez múltipla nas técnicas de fertilização assistida tem preocupado o mundo. Segundo dados da Rede Latino-Americana de Reprodução Assistida (RedLARA), em seus registros reportados em 2008, a taxa de gestação múltipla em IIU foi de 10,4%. Desta, 9,3% referem-se às gestações gemelares, 1,1% ≥ trigemelares[23].

Abortamento

As taxas de abortamento estão em torno de 14, 8%[24]. Em alguns estudos a incidência de aborto, gravidez ectópica parecem estar aumentados depois de se utilizar técnicas de fertilização assistida [22,23]. Os dados da RedLARA apresentados também em 2008 relatam uma taxa de 0,9% para gravidez ectópica[24].

Ainda que em estudo retrospectivo recente comparando taxas de gravidez em IIU com concepção espontânea, pacientes tratadas com IIU tiveram aumento do risco para os nascidos pré-termo e baixo peso ao nascer[25]. Nuojua-Huttunen *et al.* mostraram que IIU por si só não conduz a nenhum aumento do risco perinatal, exceto quando a estimulação ovariana hormonal for usada,tendo por resultado gravidezes múltiplas[26].

CONCLUSÃO

A IIU é uma técnica de baixa complexidade usada como procedimento precioso para casais que apresentam infertilidade sem causa aparente e que o sêmen de seu marido ou parceiro tenha pelo menos 3 milhões de espermatozoides do tipo A no recuperado após capacitação. A idade feminina deve ser levada em conta, visto ser um importante marcador da função ovariana.

Referências

1. Allen NC, Herbert CM, 3rd, Maxson WS, Rogers BJ, Diamond MP, Wentz AC. Intrauterine insemination: a critical review. Fertil Steril. 1985 Nov;44(5):569-80.
2. Martinez AR, Bernardus RE, Vermeiden JP, Schoemaker J. Basic questions on intrauterine insemination: an update. Obstet Gynecol Surv. 1993 Dec;48(12):811-28.
3. Ethical considerations of assisted reproductive technologies. By the Ethics Committee of the American Fertility Society. Fertil Steril. 1994 Nov;62(5 Suppl 1):1S-125S.
4. la Cour Freiesleben N, Lossl K, Bogstad J, Bredkjaer HE, Toft B, Rosendahl M, et al. Individual versus standard dose of rFSH in a mild stimulation protocol for intrauterine insemination: a randomized study. Hum Reprod. 2009 Oct;24(10):2523-30.
5. Corrêa MV. Novas tecnologias reprodutivas - limites da biologia ou biologia sem limites? Rio de Janeiro: Editora UERJ; 2001
6. Kotecki JA. Desempenho de protocolos de estimulação ovariana para inseminação artificial [dissertação]. Campinas(SP):Universidade de Campinas - UniCamp; 2004.
7. Caetano JP, Cota AM, Sousa EB, Lamaita RM, Moraes LA, Aguiar LP, Marinho RM. Comparação entre três esquemas de indução da ovulação para inseminação intrauterina com relação à espessura endometrial e taxa de gravidez Rev Bras Ginecol Obstet. 2005; 27(1): 7-11
8. American Society for Reproductive Medicine [homepage]. Frequently Asked Question about Infertility [acessado em 10 fev. 2011]. [1 tela] Disponível em: http//www.Asrm.org/patients/faqs.html.
9. World Health Organization. Global prevalence of infertility, infecundity and childlessness [internet]. Internacional: WHO; 2014 [atualizado em 28 Nov. 2014; citado em 20 Aug. 2016]. Disponível em: http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/burden/en/
10. Portal da Saúde do Ministério da Saúde do Brasil [homepage]. In:Média e Alta complexidade [acessado em 5 fev. 2011]. [1 tela]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal.
11. Rede Latino-americana de Reprodução Assistida (REDE) [homepage]. Manual de procedimentos – laboratório de reprodução assistida [atualizado em Abril de 2006; acessado em 23 fev. 2011]. [1 tela]. Disponível em http://www.redlara.com/imagens/arq/livreto_port_01_2007.pdf
12. Boomsma CM, Heineman MJ, Cohlen BJ, Farquhar C. Semen preparation techniques for intrauterine insemination. Cochrane Database Syst Rev. 2004(3):CD004507.
13. Merviel P, Heraud MH, Grenier N, Lourdel E, Sanguinet P, Copin H. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): an analysis of 1038 cycles and a review of the literature. Fertil Steril. Jan;93(1):79-88.
14. Bottega C. Reprodução humana medicamente assistida e o direito à origem

genética. Rev Jurídica da Univ Cuiabá. 2006; 8: 69-92.
15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Nota Técnica 008/2016/GSTCO/GGMED/DIARE/ANVISA. Critérios técnicos para o gerenciamento do risco sanitário de células, tecidos germinativos e embriões humanos para uso terapêutico frente aos casos de infecção por vírus Zika no Brasil. Disponível em: www.sbra.com.br/images/legislacao/nota-tecnica-008-2016-anvisa.pdf
16. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Geneva: World Health Organization; 2010.
17. Juarez-Bengoa A, Guadarrama-Garcia LF, Diaz-Perez Mde L. Potential treatment of infertility with second ejaculate. Ginecol Obstet Mex. 2010;78:29–36
18. Ortiz A, Ortiz R, Soto E, Hartmann J, Manzur A, Marconi M. Evidence for obtaining a second successive semen sample for intrauterine insemination in selected patients: results from 32 consecutive cases. Clinical and experimental reproductive medicine. 2016;43(2):102-5.
19. Zhai DM, Li MJ, Jiang L, Qin AP, Li LM, Hang F. Results of requesting a second consecutive sperm ejaculate on the day of oocyte pick-up in assisted reproductive technology. Zhonghua Nan Ke Xue. 2011;17:418–421
20. Ambriz D, Rosales AM, Sotelo R, Mora JA, Rosado A, Garcia AR. Changes in the quality of rabbit semen in 14 consecutive ejaculates obtained every 15 minutes. Arch Androl. 2002;48:389–395
21. Borenstein R, Elhalah U, Lunenfeld B, Schwartz ZS. Severe ovarian hyperstimulation syndrome: a reevaluated therapeutic approach. Fertil Steril. 1989 May;51(5):791-5.
22. Craft I, al-Shawaf T. Outcome and complications of assisted reproduction. Curr Opin Obstet Gynecol. 1991 Oct;3(5):668-73
23. Dhont M, De Sutter P, Ruyssinck G, Martens G, Bekaert A. Perinatal outcome of pregnancies after assisted reproduction: a case-control study. Am J Obstet Gynecol. 1999 Sep;181(3):688-95.
24. Rede Latino-americana de Reprodução Assistida (RedLARA). Registro latino-americano de reprodução assistida (RLA) [homepage]. 2008 [acessado em 05 de fevereiro de 2011]. [1 tela]. Disponível em: http://www.redlara.com/reg_2008.asp
25. Gaudoin M, Dobbie R, Finlayson A, Chalmers J, Cameron IT, Fleming R. Ovulation induction/intrauterine insemination in infertile couples is associated with low-birth-weight infants. Am J Obstet Gynecol. 2003 Mar;188(3):611-6.
26. Nuojua-Huttunen S, Gissler M, Martikainen H, Tuomivaara L. Obstetric and perinatal outcome of pregnancies after intrauterine insemination. Hum Reprod. 1999 Aug;14(8):2110-5.



TÉCNICAS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA DE ALTA COMPLEXIDADE

Adelino Amaral Silva
Bruno Ramalho de Carvalho

Antes restritas a mulheres com obstrução das trompas, podem estar indicadas também para preservação de gametas, a fim de adiar procriação, por motivação médica ou em caso de doença progressiva

20 Técnicas de reprodução assistida de alta complexidade

Adelino Amaral Silva
Bruno Ramalho de Carvalho

As técnicas de reprodução assistida (TRA) são procedimentos de alta complexidade, envolvendo manipulação extracorporal de oócitos e espermatozoides em conjunto ou de embriões. Fundamentalmente, têm o papel de auxiliar a resolução de problemas relacionados à procriação, quando outros tipos de tratamento tenham sido ineficazes ou quando tenham sido contraindicados, e desde que as chances de sucesso (não se pode falar em garantias reais) e os riscos à saúde da mulher, do homem e dos descendentes gerados a partir da intervenção sejam cientificamente respaldadas.

São consideradas TRA: fertilização in vitro (FIV) e transferência de embriões, transferência intrafalopiana de gametas, transferência intrafalopiana de zigoto, transferência tubária de embriões, criopreservação de gametas e embriões, doação de oócitos ou de embriões, e a gestação de substituição (doação temporária do útero). Não está contemplada pela terminologia a inseminação assistida ou artificial, em qualquer modalidade [1].

A primeira criança concebida pela técnica de fertilização in vitro (FIV) nasceu em 1978, na Inglaterra. Desde então, observamos evolução ascendente do conhecimento sobre os processos reprodutivos humanos, associada a maior segurança e melhores resultados dos processos clínicos e laboratoriais. De acordo com estimativas, realizam-se anualmente cerca de um milhão e 600 mil ciclos de tratamento por TRA em todo o mundo, o que resulta em cerca de 430 mil nascimentos. Atualmente, contabiliza-se a existência de cerca de 6 milhões de pessoas concebidas por fertilização in vitro em todo o mundo.[2]

Inicialmente restritas às mulheres com obstruções das trompas [3,4], as TRA têm sido indicadas atualmente também para casais cuja infertilidade pressupõe-se atribuída a problemas masculinos, disfunções ovarianas e endometriose, sem que se exclua como opção terapêutica para qualquer casal com dificuldades reprodutivas, independentemente da causa, o que contempla as uniões homoafetivas e a procriação por indivíduos solteiros.

É importante dizer que as TRA também podem estar indicadas para a preservação de gametas, seja para fins de adiar a procriação (motivação social), seja por motivação médica, no caso de pessoas com câncer ou outras doenças cujos tratamentos possam agredir irreversivelmente os ovários, ou quando portadoras de doenças de caráter progressivo, como a endometriose, que podem reduzir o potencial reprodutivo com o passar dos anos. [5,6]

FIV convencional

O propósito fundamental da FIV é promover o encontro dos gametas em laboratório, para formação de embrião que, depois de cultivado, é transferido à cavidade uterina ou criopreservado.

Na técnica convencional, os complexos *cumulus-corona* aspirados por punção através de fundo de saco vaginal são depositados em meio de cultivo juntamente com os espermatozoides capacitados, que fertilizam os oócitos espontaneamente.

Injeção intracitoplasmática de espermatozoides

Na injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), a micromanipulação dos gametas permite a introdução do gameta masculino no citoplasma oocitário.

A técnica foi inicialmente desenvolvida como solução para casais com fator masculino grave, com resultados insatisfatórios à técnica convencional [4].

Maior acessibilidade, contudo, fez com que vários centros passassem a realizar a ICSI rotineiramente, absorvendo as indicações da FIV convencional.

De acordo com o último registro da Rede Latino-americana de Reprodução Assistida, a ICSI tem sido utilizada em cerca de 85% de todos os ciclos de tratamento realizados na América Latina nos últimos anos [7].

Entre as indicações habituais da ICSI, citam-se: insucesso em FIV convencional prévia; oligoastenoteratozoospermia (com menos de 2 milhões/mL de espermatozoides móveis recuperados após preparo seminal ou menos de 4% de espermatozoides com morfologia estrita normal); aspermia ou azoospermia (espermatozoides obtidos por técnicas de recuperação cirúrgica); número de oócitos aspirados inferior a cinco [8].

PREPARO PARA AS TÉCNICAS

Avaliação da pessoa candidata a TRA

Espera-se que as pessoas candidatas às TRA tenham sido previamente avaliadas pelo ginecologista geral ou urologista e, dessa forma, lhes tenham sido solicitados exames complementares básicos. A abordagem propedêutica pré-FIV deverá ser individualizada, baseada em achados clínicos.

Avaliação da mulher [9]

Na avaliação básica da mulher, aspectos como duração da infertilidade, padrão menstrual, antecedentes obstétricos, uso de contraceptivos, frequência sexual, cirurgias prévias, infecções pélvicas prévias, uso de medicamentos, histórico familiar e hábitos de vida devem ser bem explorados. Da mesma forma, o exame físico minucioso deve buscar alterações tireoidianas e mamárias, sinais de virilização, alterações vaginais e cervicais, sinais de inflamação pélvica, volume uterino e anexial.

Entre os exames complementares, preconizam-se:

- Avaliação da reserva ovariana, pela dosagem sanguínea de hormônio folículo-estimulante (FSH) e antimülleriano (AMH), e contagem ultrassonográfica de folículos antrais, todas realizadas preferencialmente até o quinto dia do ciclo menstrual;
- Avaliação da anatomia pélvica, pela ultrassonografia transvaginal e a histerossalpingografia, que podem ser complementadas por ressonân-

cia magnética, a histerossonografia (quando disponível) e a histeroscopia.

O cariótipo da mulher estará bem indicado quando houver histórico de perdas gestacionais espontâneas recorrentes, de cromossopatias numéricas ou estruturais na prole, de falhas repetidas de implantação, de falência ovariana precoce (em idade inferior ou igual a 30 anos).

Avaliação do homem [10]

Aqui devem ser avaliados frequência e duração dos coitos, tempo de infertilidade, doenças na infância e desenvolvimento puberal, doenças vigentes, uso de medicamentos e drogas, doenças sexualmente transmissíveis, exposições a substâncias tóxicas e ocupação, entre outros aspectos que mereçam destaque individualizado. Assim como para a mulher, o exame físico é fundamental na avaliação completa do homem candidato a TRA.

A análise seminal pelo espermograma é o exame essencial: a partir dela outras avaliações podem ser sugeridas. Na existência de anomalias seminais, particularmente concentração de espermatozoides diminuída, serão bem indicadas as dosagens sanguíneas de FSH, testosterona total e hormônio tireoestimulante (TSH).

Excepcionalmente, a ultrassonografia de bolsa escrotal (ou outros exames de imagem) estará indicada quando o exame físico for duvidoso quanto à existência de varicocele ou na identificação de massas anormais.

O cariótipo do homem estará bem indicado quando houver histórico de perdas gestacionais espontâneas recorrentes, de cromossopatias numéricas ou estruturais na prole, e de falhas repetidas de implantação. As pesquisas de mutações estarão bem indicados em homens com azoospermia não obstrutiva ou oligozoospermia grave (contagem de espermatozoides inferior a $5,0 \times 10^6$/mL), incluindo a pesquisa de microdeleções do cromossomo Y. Em homens com suspeita de ausência dos ductos deferentes, por fim, deve-se acrescentar a pesquisa de mutação gênica da fibrose cística.

Sorologias para homens e mulheres

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, para a eleição de pacientes aptos às TRA no Brasil devem ser solicitados testes laboratoriais para: Sífilis; Hepatite B (exigem-se HBsAg e Anti-HBc; sugerimos adição do Anti-HBs, como elemento diferenciador entre imunização e infecção prévia); Anti-HCV; Anti-HIV; sorologia para HTLV I e II; e vírus Zika (apenas IgM). [11] Recomenda-se também realizar investigação laboratorial de doenças com potencial de transmissão intrauterina e causadoras de doenças graves ao concepto, como Rubéola, Citomegalovirose e Toxoplasmose.

Por fim, em doadores de sêmen, oócitos ou tecidos gonadais, devem ser realizados testes para detecção de *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae.* [11]

Mudanças de hábitos

Etilismo, tabagismo, consumo regular de cafeína, uso de drogas ilícitas e obesidade podem exercer efeitos

negativos sobre a fertilidade natural[12] (Quadro 1) e, por analogia, sobre os resultados reprodutivos em TRA. Embora não caracterizem contraindicações formais para tratamento, considera-se boa prática o aconselhamento dos casais candidatos a TRA quanto à adequação dos seus hábitos de vida antes de ingressarem no ciclo terapêutico [13].

Quadro 1. Estilo e hábitos de vida, e impacto sobre a fertilidade

Fator	Impacto sobre a fertilidade
Obesidade, IMC > 35 kg/m	Aumenta 2x o tempo necessário para conceoção
Baixo peso, IMC < 19 kg/m	Aumenta 4x o tempo necessário para concepção
Tabagismo	RR de infertilidade aumenta 60%
Estilismo, > 2 doses/dia	RR de infertilidade aumenta 60%
Cafeína, > 250 mg/dia	Fecundabilidade diminuída em 45%
Drogas ilícitas	RR de infertilidade aumenta 70%

Legenda: IMC, índice de massa corporal; RR, risco relativo (adaptado de The Practice Comittee, ASRM. Optimizing natural fertility. Fertil Steril 2013 xx)

Profilaxia de defeitos de fechamento do tubo neural

Os defeitos de fechamento do tubo neural acometem cerca de 6 a cada grupo de 10.000 nascimentos no Brasil, até de metade deles representada pela espinha bífida.

Não existe até o momento uma estratégia plenamente eficaz para evitar os defeitos do tubo neural, mas a suplementação de ácido fólico na fase pré-concepcional pode reduzir significativamente o número de casos de espinha bífida e anencefalia. Recomenda-se a prescrição de ácido fólico em doses orais diárias de 400 µg, iniciadas pelo menos 4 semanas antes da concepção [14,15] e, portanto, da transferência embrionária em TRA.

Antibioticoprofilaxia

Embora não seja obrigatório, pode-se realizar profilaxia antimicrobiana pré-tratamento, pela utilização de esquemas sistêmicos e locais de amplo espectro [8]:

- Azitromicina: em dose única de 1 g, administração oral, para o casal, nos dias que precedem o início do tratamento;
- Tinidazol/Miconazol (creme vaginal): administração diária, por sete dias, na fase luteal do ciclo que precede o início do tratamento.

PROTOCOLOS DE INDUÇÃO OVARIANA EM TRA

Bloqueio hipofisário

O bloqueio hipofisário visa, principalmente, evitar elevação aguda e precoce do hormônio luteinizante (LH) endógeno e o risco de ovulações precoces [12, 16].

Para o bloqueio hipofisário, disponibilizam-se no mercado os análogos do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), em formas agonistas e formas antagonistas.

Protocolos utilizando análogo antagonista do GnRH

Inicia-se a estimulação ovariana preferencialmente no segundo ou terceiro dia do ciclo menstrual, ou em dia posterior desde que não se identifique dominância folicular à ultrassonografia transvaginal (folículo com diâmetro médio > 10 mm).

A estimulação é realizada pela administração de folitrofina (FSH) ou gonadotrofina menopausal (HMG). As doses recomendadas de FSH ou HMG variam entre 150 UI/dia e 300 UI/dia, e dependerão do protocolo estabelecido pelo serviço, podendo ser definidas pela contagem de folículos antrais, a saber: CFA > 15 folículos, FSH ou HMG 150 UI/dia; CFA entre 10 e 15 folículos, FSH 225 UI/dia; e CFA < 10 folículos, FSH ou HMG 300 UI/dia. [17]

A estimulação pode ser realizada, ainda, com a alfacorifolitropina, uma gonadotrofina de depósito com ação prevista para 7 dias, nas doses de 100 mg, para mulheres com peso corporal < 60 kg, ou 150 mg, para mulheres com 60 kg ou mais. [18,19]

Há duas maneiras de se realizar o bloqueio hipofisário com o análogo antagonista do GnRH:

- No regime fixo, inicia-se o análogo antagonista do GnRH (acetato de cetrorrelix ou acetato de ganirelix, 0,25 mg/dia, pela via subcutânea) no quinto ou sexto dia de estimulação, independentemente da avaliação do crescimento folicular;
- No regime flexível, o análogo antagonista do GnRH deve ser introduzido quando o maior folículo dominante atinge diâmetro médio ≥ 14 mm. [16]

Quando ao menos três folículos dominantes atingem diâmetro médio ≥ 17 mm, suspendem-se todos os medicamentos e procede-se à indução da maturidade folicular/oocitária (chamado na prática de *trigger*) pela administração de gonadotrofina coriônica (hCG) exógena (por sua semelhança estrutural com o LH endógeno), em dose única. Pode-se utilizar a gonadotrofina urinária purificada na dose de 10.000 UI pela via intramuscular ou subcutânea, ou a formulação recombinante na dose de 250 mg pela via subcutânea [20].

A ovulação deve ocorrer entre 36 e 40 horas da administração da gonadotrofina, razão pela qual se prefere realizar a captação dos oócitos entre 34 e 36 horas depois da administração da hCG [16].

Alternativamente, o *trigger* pode ser realizado pela administração de um agonista do GnRH (acetato de triptorrelina, 0,2 mg, ou acetato de leuprolida, 1 a 2 mg, em dose única, pela via subcutânea). [21-23] A aspiração folicular para captação oocitária deverá acontecer cerca de 36 horas depois da administração do agonista [22,24].

Essa medida estará bem indicada para mulheres com risco elevado de desenvolvimento da síndrome de hiperestímulo ovariano (SHEO) [25,26], bem como em ciclos para criopreservação de oócitos, seja por motivação médica, seja por motivação social.

Cabe ressaltar que a tendência atual é de se criopreservar os embriões advindos de ciclos em que o *trigger* foi realizado com análogos agonistas do GnRH, por não se conseguir, com protocolos convencionais, uma suplementação adequada da fase lútea. Entretanto, protocolos alternativos de suplementação vem sendo desenvolvidos e é possível que num futuro breve a transferência de embriões a fresco nesses ciclos seja assumida como consensual. [27,28]

Os protocolos utilizando análogo antagonista do GnRH estão representados pelas figuras 1 a 3.

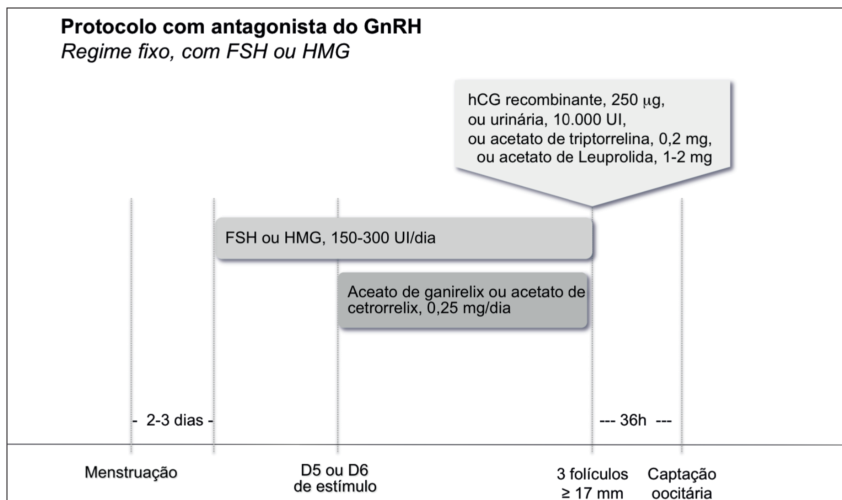


Figura 1. Inicia-se a estimulação ovariana preferencialmente no segundo ou terceiro dia do ciclo menstrual com FSH ou HMG. No regime fixo, inicia-se o antagonista do GnRH (acetato de cetrorrelix ou acetato de ganirelix) no quinto ou sexto dia de estimulação, independentemente da avaliação do crescimento folicular. Quando pelo menos 3 folículos atingem diâmetro médio de 17 mm, suspendem-se todos os medicamentos e procede-se ao trigger com gonadotrofina coriônica (hCG) recombinante ou humana, ou agonista do GnRH (acetato de triptorrelina ou acetato de leuprolida). A captação oocitária deve ser realizada cerca de 36 horas depois.

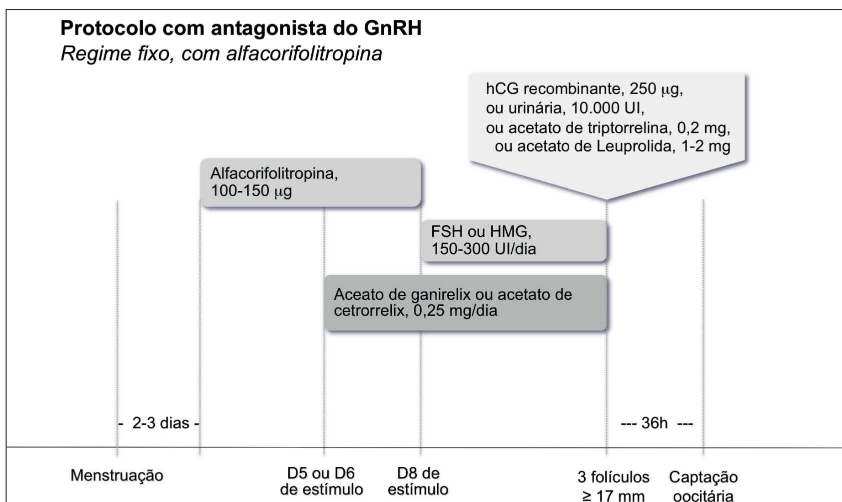


Figura 2. Administra-se a alfacorifolitropina para estimulação ovariana preferencialmente no segundo ou terceiro dia do ciclo menstrual. No regime fixo, inicia-se o antagonista do GnRH (acetato de cetrorrelix ou acetato de ganirelix) no quinto ou sexto dia de estimulação, independentemente da avaliação do crescimento folicular. A partir do D8 de estimulação, avalia-se a necessidade de continuar a estimulação ovariana, com FSH ou HMG. Quando pelo menos 3 folículos atingem diâmetro médio de 17 mm, suspendem-se todos os medicamentos e procede-se ao trigger com gonadotrofina coriônica (hCG) recombinante ou humana, ou agonista do GnRH (acetato de triptorrelina ou acetato de leuprolida). A captação oocitária deve ser realizada cerca de 36 horas depois.

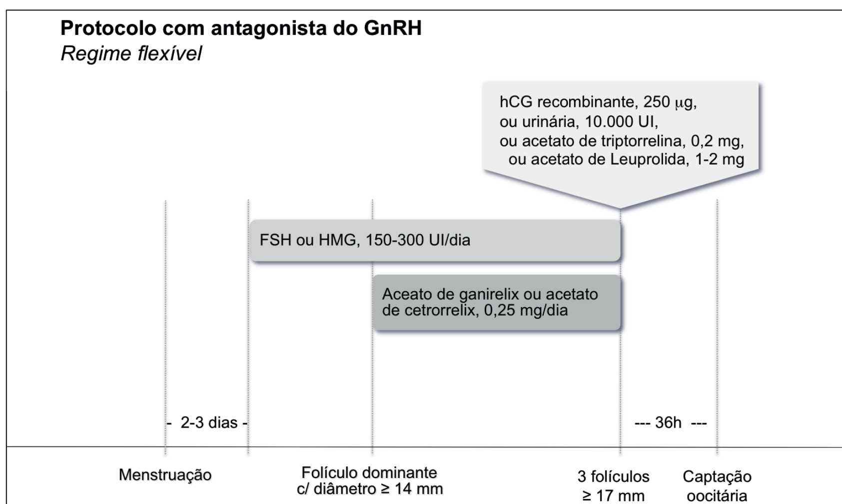


Figura 3. Inicia-se a estimulação ovariana preferencialmente no segundo ou terceiro dia do ciclo menstrual com FSH ou HMG. No regime flexível, inicia-se o antagonista do GnRH (acetato de cetrorrelix ou acetato de ganirelix) no dia em que o maior folículo dominante atinge diâmetro médio de 14 mm. Quando pelo menos 3 folículos atingem diâmetro médio de 17 mm, suspendem-se todos os medicamentos e procede-se ao trigger com gonadotrofina coriônica (hCG) recombinante ou humana, ou agonista do GnRH (acetato de triptorrelina ou acetato de leuprolida). A captação oocitária deve ser realizada cerca de 36 horas depois.

Protocolo utilizando análogo agonista do GnRH

Os protocolos com análogo agonista do GnRH foram muito usados no passado, mas têm sido substituídos pelos protocolos com antagonista do GnRH, que possibilita a prevenção da SHEO. Os análogos agonistas do GnRH ligam-se aos receptores hipofisários liberando inicialmente as gonadotrofinas endógenas armazenadas (efeito *flare up)*, para em seguida bloquearem o estímulo hipotalâmico sobre a secreção gonadotrófica [16].

O protocolo de bloqueio hipofisário mais difundido é o chamado protocolo longo ou clássico (Figura 4), que se inicia pela administração do agonista a partir da fase médio-luteal do ciclo precedente ao programado para início da indução de ovulação. O objetivo principal é o de diminuir as taxas de cancelamento pela presença de cistos ovarianos funcionais.

Assim como no protocolo antagonista, inicia-se a estimulação ovariana preferencialmente no segundo ou terceiro dia do ciclo menstrual, mas, como há bloqueio hipofisário, o início em qualquer dia subsequente é viável.

A estimulação é realizada pela administração de folitrofina (FSH) ou gonadotrofina menopausal (HMG). As doses recomendadas de FSH ou HMG variam entre 150 UI/dia e 300 UI/dia, e dependerão do protocolo estabelecido pelo serviço, podendo ser definidas pela contagem de folículos antrais, como mencionado para ciclos com antagonista. [17]

Quando ao menos três folículos dominantes atingem diâmetro médio ≥ 17 mm, suspendem-se todos os medicamentos e procede-se à indução da maturidade folicular/oocitária (chamado na prática de *trigger*) pela administração de gonadotrofina coriônica (hCG) exógena (por sua semelhança estrutural com o LH endógeno), em dose única. Pode-se utilizar a gonadotrofina urinária purificada na dose de 10.000 UI pela via intramuscular ou subcutânea, ou a formulação recombinante na dose de 250 mg pela via subcutânea [20]. A ovulação deve ocorrer entre 36 e 40 horas da administração da gonadotrofina, razão pela qual se prefere realizar a captação dos oócitos entre 34 e 36 horas depois da administração da hCG [16].

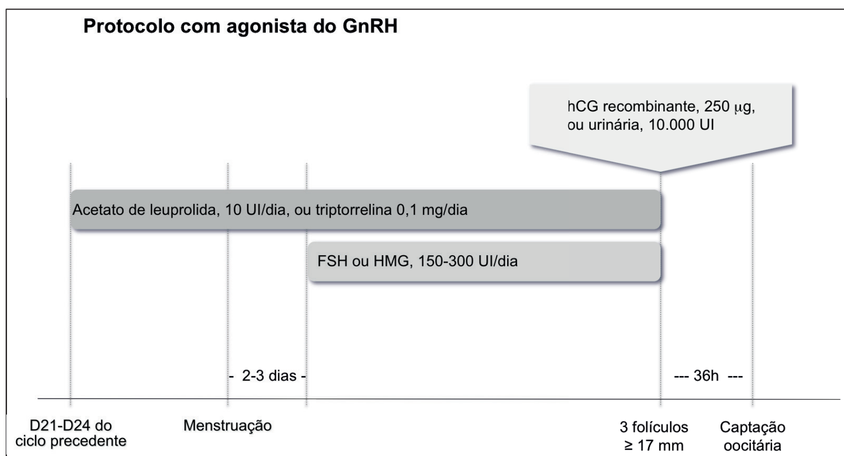


Figura 4. Inicia-se pela administração do agonista do GnRH a partir da fase médio-luteal (dia 21 a 24) do ciclo precedente ao programado para início da indução de ovulação. Inicia-se a estimulação ovariana preferencialmente no segundo ou terceiro dia do ciclo menstrual com FSH ou HMG. Quando pelo menos 3 folículos atingem diâmetro médio de 17 mm, suspendem-se todos os medicamentos e procede-se ao trigger com gonadotrofina coriônica (hCG) recombinante ou humana. A captação oocitária deve ser realizada cerca de 36 horas depois.

Captação e classificação de oócitos

A aspiração folicular para captação oocitária será realizada entre 34 e 36 horas após a administração da hCG, podendo ser efetuada pela via transvaginal (técnica mais difundida atualmente) ou por laparoscopia (técnica de exceção). A captação oocitária é realizada modernamente pela punção do fórnice vaginal posterior, com agulha própria acoplada ao transdutor endovaginal, com a paciente em sedação intravenosa; apesar de simples, o procedimento não é isento de complicações, sendo as infecções e as lesões vasculares [29] motivos de atenção da equipe assistencial na evolução da paciente. Usualmente, aspira-se a maior quantidade de folículos por punção ovariana, para que se obtenham os oócitos com o menor trauma possível [8]. Após período de incubação de 1 a 2 horas, procede-se a classificação de maturidade dos oócitos baseado na expansão do complexo *cumulus-corona*

(COC) nos casos de FIV convencional ou na presença do corpúsculo polar nos casos de ICSI. Na ICSI, os COC são submetidos a digestão enzimática, com intuito de isolar os oócitos e classificá-los quanto à maturidade. A ICSI é realizada apenas nos oócitos considerados maduros (os que apresentam um corpúsculo polar extruso) [30].

Coleta de sêmen

A coleta seminal deve ser idealmente realizada por masturbação, após abstinência sexual de três a cinco dias. Realiza-se protocolarmente o processamento da amostra obtida, com vistas à seleção e capacitação espermática [8].

Em casos específicos, pode ser necessária a recuperação cirúrgica de espermatozoides, que pode ser realizada por punção percutânea epididimal (PESA), biopsia testicular (TESE) ou aspiração testicular (TESA). A experiência em grandes centros de reprodução assistida permite a obtenção de índices gestacionais próximos aos obtidos em ciclos de TRA utilizando espermatozoides do ejaculado. As principais indicações para recuperação cirúrgica de espermatozoides são a vasectomia prévia (aproximadamente 70% dos casos), agenesia de ductos deferentes e a azoospermia secretora.

FIV/ICSI

A fertilização é confirmada após período de 14 a 20 horas em incubadora apropriada, pela presença de dois pró-núcleos e dois corpúsculos polares, e a clivagem embrionária avaliada a partir do segundo dia de cultivo; os embriões podem ser cultivados por dois a cinco dias, antes da transferência para a cavidade uterina[30], decisão tomada pela equipe assistencial, em conjunto com o casal, a depender do número de embriões com bom prognóstico pela avaliação morfológica (Figura 5), entre outros fatores.

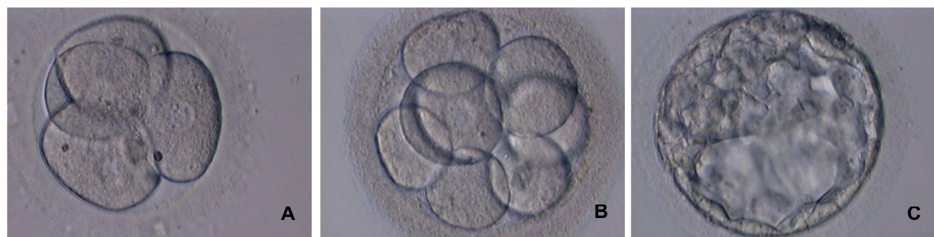


Figura 5. Embriões com bom prognóstico (avaliação morfológica), obtidos a partir de técnica de fertilização in vitro, (A) no segundo dia (quatro células), (B) no terceiro dia (oito células) e (C) no quinto dia (blastocisto) de cultivo.

Suplementação da fase lútea

O uso dos análogos do GnRH e a aspiração inadvertida de células da granulosa nos complexos *cumulus-corona* estão associados a potencial disfunção lútea na produção de progesterona após FIV/ICSI. A literatura tem demonstrado benefícios com o uso de progestogênios para suplementação da fase lútea de todas as pacientes submetidas a ciclos de TRA com inibição

hipofisária. A suplementação normalmente é iniciada no dia da captação oocitária ou da transferência embrionária, e sua manutenção até a sexta ou sétima semana de gestação [21].

Preconiza-se administração vaginal da progesterona natural micronizada, 600 a 800 mg/dia, ou gel de progesterona a 8%, uma vez por dia, ou, ainda, a didrogesterona, 30 mg/dia, administrada oralmente. Há dúvidas quanto ao momento adequado para suspensão da suplementação progestogênica, que pode ocorrer no momento do diagnóstico bioquímico da gravidez, no momento em que se identificam os batimentos cardíacos embrionários, ao fim da oitava semana de gravidez ou, ainda, quando completadas 12 semanas de gestação.

A associação de estradiol ao esquema de suporte da fase lútea, embora comum, não encontra suporte suficiente na literatura recente, e deve ser reservada a casos especiais, não havendo diferenças entre as vias via vaginal, oral ou transdérmica [31,32].

Transferência embrionária

Em vista da grande preocupação com a gestação múltipla e suas consequências, e da proibição da redução embrionária em nosso País, muito se discute em relação ao número de embriões a serem transferidos em cada ciclo de TRA. Até dezembro de 2010, permitia-se a transferência de até quatro embriões, independentemente da idade da mulher. De acordo com a Resolução 2021 do Conselho Federal de Medicina, [33], o número máximo de embriões a serem transferidos para a cavidade uterina a cada transferência não pode ser superior a:

- Dois embriões para receptoras com idade igual ou inferior a 35 anos;
- Três embriões para receptoras com idade entre 36 e 39 anos; e

Quatro embriões para receptoras com 40 anos ou mais.

A transferência de embriões deve ser realizada idealmente sob visualização ultrassonográfica transabdominal, com cateter apropriado, gentil e delicadamente, evitando manipulação excessiva da cérvice ou seu pinçamento. A ponta do cateter deve ser posicionada no meio da cavidade ou pouco abaixo, a cerca de 2 cm do fundo uterino, no momento da transferência [9,34,35].

O repouso relativo nas primeiras 48 horas após a transferência de embriões é recomendação usual nos centros de reprodução assistida. Contudo, a ausência do repouso parece não interferir no prognóstico gestacional, assim como não há contraindicações formais para o intercurso sexual [8,34].

Diagnóstico de gravidez

Deve-se proceder a dosagem da beta-hCG no 12º dia após a transferência de embriões; valores superiores a 50 mUI/mL estão associados a prognóstico favorável. Níveis inferiores podem ser sugestivos de gestação bioquímica ou mesmo ectópica e devem ser repetidos para avaliação da curva de ascensão. A ultrassonografia transvaginal três semanas após o teste gestacional confirmará o diagnóstico de gestação clínica e definirá o número de sacos gestacionais com embriões viáveis (batimentos cardíacos embrionários presentes).

RESULTADOS

Acredita-se que a idade da mulher seja o principal preditor da ocorrência de má resposta ao estímulo gonadotrófico e gestação [22,23,36,37]. As taxas de nascimento de pelo menos uma criança por transferência embrionária (embriões gerados a partir de oócitos próprios) variam de acordo com a faixa etária da mulher, sendo de cerca de 38,5% para mulheres com menos de 35 anos, cerca de 30% entre 35 e 39 anos, e cerca de 18% entre 40 e 42 anos, e menores de 10% em mulheres com idade maior de 42 anos. Quando se utilizam oócitos de doadora mais jovem, a idade da receptora não interfere significativamente nos resultados [7] (Figura 6).

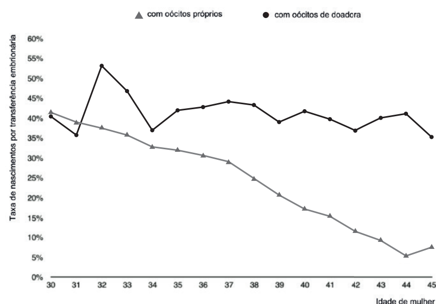


Figura 6. Efeito da idade da mulher sobre as taxas de nascimentos por transferência de embriões frescos, em ciclos de FIV com oócitos próprios (autólogos) e oócitos de doadoras (heterólogos). Dados da Rede latinoamericana de Reprodução Assistida, 2013 xx

Resultados perinatais

Crianças concebidas por TRA apresentam risco aumentado de prematuridade, baixo peso ao nascimento e restrição de crescimento intrauterino [13,38,39], implicando aumento da morbimortalidade perinatal. Placenta prévia, diabetes gestacional, pré-eclâmpsia e necessidade de cuidados intensivos neonatais também parecem ser mais prevalentes entre as crianças geradas por FIV/ICSI [40].

Gestação múltipla

As gestações múltiplas, sem dúvidas, são os principais resultados adversos das TRA e guardam relação direta com o número de embriões transferidos por ciclo. Os dados apontam a ocorrência de aproximadamente 23% e 32% de gestações múltiplas pós-TRA na Europa [41] e nos Estados Unidos [42], respectivamente. Para a América latina, estima-se que gestações duplas ocorram em até 23% dos ciclos com transferência dois a quatro embriões e as gestações triplas, em 5% dos ciclos com três ou quatro embriões transferidos [13]. Preocupados com os índices inaceitáveis de gestação múltipla, alguns países têm determinado legalmente a transferência de apenas um embrião por ciclo; no Brasil o Conselho Federal de Medicina limitou o número de embriões a serem transferidos a pedido das sociedades médicas (vide acima).

Anomalias congênitas

A ocorrência de anomalias congênitas em crianças nascidas pós-TRA tem sido alvo de inúmeros levantamentos desde a década de 1980. Recente avaliação de mais de 15.000 crianças nascidas pós-TRA demonstrou que a incidência de anomalias congênitas é semelhante à encontrada na população geral [43] e é possível que o risco esteja mais associado à hereditariedade que às TRA propriamente ditas [44].

A suspeita da associação entre TRA e erros do *imprinting* genômico

também é aventada na literatura, com destaque para a síndrome de Beckwith-Wiedemann [45], mas o levantamento recente de mais de 2.000 crianças apontou risco absoluto inferior a 1% para desordens como SBW e síndrome de Angelman [46]. Tal controvérsia, associada à raridade dessas anomalias na população geral, faz com que não se possa determinar sua real incidência em crianças concebidas por FIV/ICSI.

SÍNDROME DE HIPERESTIMULAÇÃO OVARIANA

A síndrome de hiperestimulação ovariana (SHEO) é uma séria complicação da estimulação gonadotrófica, com incidência de 0,6% a 10% em ciclos de TRA (formas graves em 0,5% a 2% dos ciclos) [47], associada à ação da hCG sobre mediadores do equilíbrio vásculo-endotelial (fator ativador de plaquetas, fator de crescimento derivado de plaquetas, fator de crescimento vásculo-endotelial, interleucinas e citocinas, entre outros) e o sistema renina-angiotensina aldosterona [48]. São considerados fatores de risco para SHEO: síndrome dos ovários policísticos, idade inferior a 30 anos, níveis sanguíneos de estradiol elevados (superiores a 4.000 pg/mL) ou rapidamente crescentes, uso da hCG para indução da maturação oocitária ou suporte de fase lútea, entre outros[49].

O quadro clínico associa distensão e desconforto abdominal e pélvico, náuseas, vômitos e diarreia (formas leves), acrescidos de evidência ultrassonográfica de ascite (forma moderada) e hemoconcentração, distúrbios hidroeletrolíticos e de coagulação, comprometimento das funções renal e respiratória (formas graves). O tratamento deve contemplar essencialmente essas alterações, podendo ser necessária internação hospitalar em casos mais graves, com suporte em unidade de terapia intensiva.

A ocorrência de gravidez é fator de grande destaque para o agravamento da SHEO e deve ser evitada, como principal medida de profilaxia. A prevenção, dessa forma, deve ser feita pela suspensão do ciclo de TRA, evitando-se a indução da maturidade oocitária pela administração de hCG, ou pela criopreservação de todos os embriões gerados, evitando a ação sobreposta da hCG endógena em eventual gestação. Nos casos de pacientes com fatores de risco, o uso de protocolo com antagonista, associado a baixas doses de gonadotrofina para indução de ovulação e ao uso do agonista para maturação oocitária tem sido preconizado com medida profilática com resultados consistentes [48].

PARTICULARIDADES EM REPRODUÇÃO ASSISTIDA

Doação de gametas

A doação de gametas é indicada quando não há produção por um ou ambos os membros do casal, ou na existência de doença genética conhecida, com risco elevado de transmissão à prole [8]. De acordo com a normatização vigente, não se pode proceder à doação com fins lucrativos ou entre pessoas conhecidas, evitando-se, pelo

registro dos nascimentos, que o mesmo doador produza mais do que uma gravidez de criança de sexo distinto em área correspondente a um milhão de habitantes. Por fim, a idade máxima para a doação de oócitos é de 35 anos e a idade máxima para doação de espermatozoides, de 50 anos [33].

Gestação de substituição

De acordo com Resolução no. 2021/2015 do Conselho Federal de Medicina, os centros de medicina reprodutiva podem usar TRA para a gestação de substituição (doação temporária do útero) desde que exista um motivo médico que impeça ou contraindique a gestação à candidata à maternidade (doadora genética) ou em caso de união homoafetiva. Para tanto, determina que as doadoras temporárias do útero sejam parentes consanguíneas da doadora genética ou do seu companheiro, com parentesco até o quarto grau jurídico (primeiro grau, mãe e filhas; segundo grau, irmãs e avós; terceiro grau, tias; quarto grau, primas; casos excepcionais sujeitos à autorização do Conselho Regional de Medicina), e que também aqui não se imponha lucro [33].

Reprodução assistida *post mortem*

O desenvolvimento das técnicas de criopreservação permitiu que se aventasse a possibilidade do uso de gametas e embriões para concepção após a morte de um dos membros do casal, levantando questionamentos éticos e morais, e preocupações quanto ao desenvolvimento psicossocial das crianças dessa forma concebidas. É consensual entre os especialistas que o consentimento para TRA póstuma deve ser documentado por ambas as partes, para minimizar as consequências de sua realização e evitar judicialização do tratamento [50]. Recentemente, o Conselho Federal de Medicina, em sua Resolução 2021/2015, reconheceu como ético o uso de TRA post mortem, desde que se tenha registro da autorização prévia específica do genitor falecido para o uso de gametas ou embriões criopreservados, de acordo com a legislação vigente[33].

Referências

1. Zegers-Hochschild F; Adamson GD; De Mouzon J; Ishihara O; Mansour R; Nygren K, Sullivan E; Vaderpoel S. Glossário revisado da Terminologia das Técnicas de Reprodução Assistida (TRA), 2009, Comitê Internacional para Monitorização da Tecnologia Reprodutiva Assistida (ICMART) e Organização Mundial da Saúde. J Bras Reprod Assist 2010; 14: 14-23.

2. Brown S. The one-in-a-million baby. Focus on Reproduction. September 2015:38.

3. Marin CM; DeCherney AH; Penzias AS; Thorneycroft IH. In Vitro Fertilization & Related Techniques. In: DeCherney AH; Nathan L. Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment. 9th Edition. New York, USA: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2003. 1012-7.

4. Pereira DHM; Catafesta E. Técnicas de alta complexidade: FIVeTE. In: Dzik A, Pereira DHM, Cavagna M, Amaral WN (Eds). Tratado de Reprodução Assistida. Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. 1a edição. São Paulo: Segmento Farma; 2010. 193-202.

5. Carrillo L, Seidman DS, Cittadini E, Meirow D. The role of fertility preservation in patients with endometriosis. J Assist Reprod Genet. 2016;33(3):317-23.

6. Seyhan A, Ata B, Uncu G. The Impact of Endometriosis and Its Treatment on Ovarian Reserve. Semin Reprod Med. 2015;33(6):422-8.

7. Zegers-Hochschild F; Schwarze JE; Crosby JA; Musri C; Urbina MT. Assisted reproductive techniques in Latin America: The Latin American Registry, 2013. J Bras Reprod Assist 2016; 20(2):49-58.

8. Ferreira RA; Navarro PAAS. Técnicas de Reprodução Assistida. In: Ferriani RA, Navarro PAAS (Eds). Protocolos de condutas em infertilidade conjugal. Setor de Reprodução Humana, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP. 1a edição. São Paulo: Conexão Brasil; 2004. 65-76.

9. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. Fertil Steril 2015;103:e44–50.

10. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. Fertil Steril 2015;103:e18–e25.

11. BRASIL. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC/ANVISA no. 72, de 31 de março de 2016. Altera a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 23, de 27 de maio de 2011, que dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento dos Bancos de Células e Tecidos Germinativos e dá outras providências. Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 1 de abril de 2016.

12. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Optimizing natural fertility: a committee opinion. Fertil Steril. 2013;100(3):631-7.

13. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Fertil-

ity: assessment and treatment for people with fertility problems. London, UK: RCOG Press/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2004.
14. Cawley S, Mullaney L, McKeating A, Farren M, McCartney D, Turner MJ. A review of European guidelines on periconceptional folic acid supplementation. Eur J Clin Nutr. 2016;70(2):143-54.
15. De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC, Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(12):CD007950.
16. Romão GS; Sala MM; Silva de Sá MF. Indução de Ovulação. Medicações utilizadas em reprodução assistida. In: Ferriani RA, Navarro PAAS (Eds). Protocolos de condutas em infertilidade conjugal. Setor de Reprodução Humana, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP. 1a edição. São Paulo: Conexão Brasil; 2004. 77-84.
17. Cavagna M, Dzik A, Donadio N, Silva PT, Saldanha FL, Gebrim LH. Protocolos de estimulação ovariana controlada para criopreservação de oócitos em pacientes com câncer de mama. Reprod Clim. 2013;28:86-8.
18. Devroey P, Boostanfar R, Koper NP, Mannaerts BM, Ijzerman-Boon PC, Fauser BC; ENGAGE Investigators. A double-blind, non-inferiority RCT comparing corifollitropin alfa and recombinant FSH during the first seven days of ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. Hum Reprod. 2009; 24(2):3063-72.
19. Corifollitropin alfa Ensure Study Group. Corifollitropin alfa for ovarian stimulation in IVF: a randomized trial in lower-body-weight women. The corifollitropin alfa Ensure study group. Reprod BioMed Online 2010;21(1):66-76.
20. Al-Inany HG; Aboulghar M; Mansour R; Proctor M. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for ovulation induction in assisted conception. Cochrane Database Syst Rev 2005; 2: CD003719.
21. Aboulghar M. Luteal support in reproduction: when, what and how? Curr Opin Obstet Gynecol 2009; 21: 279-84.
22. Luna M; Grunfeld L; Mukherjee T; Sandler B; Copperman AB. Moderately elevated levels of basal follicle-stimulating hormone in young patients predict low ovarian response, but should not be used to disqualify patients from attempting in vitro fertilization. Fertil Steril 2007; 87: 782-7.
23. Abreu LG; Santana LF; Navarro PAAS; Reis RM; Ferriani RA; Moura MD. The pregnancy rate in women submitted to assisted reproduction techniques is lower after the age of 30 years. Rev Bras Ginecol Obstet 2006; 28: 32-7.
24. Araújo Filho E; Asch RH; Araújo E; Luz OA; Balmaceda JP. Estudo prospectivo e randomizado comparando gonadotrofina coriônica humana e progesterona intramuscular para suporte da fase lútea em reprodução assistida. Rev Bras Ginecol Obstet 1996; 18: 131-7.
25. Humaidan P; Papanikolaou EG; Tarlatzis BC. GnRHa to trigger final oocyte maturation: a time to reconsider. Hum Reprod 2009; 24: 2389-94.
26. Youssef MA; Van der Veen F; Al-Inany HG; Griesinger G; Mochtar MH; van Wely M. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte

triggering in antagonist assisted reproductive technology cycles. Cochrane Database Syst Rev 2010; 11: CD008046.
27. Humaidan P, Engmann L, Benadiva C. Luteal phase supplementation after gonadotropin-releasing hormone agonist trigger in fresh embryo transfer: the American versus European approaches. Fertil Steril. 2015;103(4):879-85.
28. Engmann L, Benadiva C, Humaidan P. GnRH agonist trigger for the induction of oocyte maturation in GnRH antagonist IVF cycles: a SWOT analysis. Reprod Biomed Online. 2016;32(3):274-85.
29. Silva AA; Iglesias JR; Barbosa ACP; Sanchez CP; Nakagava HM. Abdomen Agudo Hemorrágico Após Folículo-Aspiração em Ciclo de Reprodução Assistida. J Bras Reprod Assist 2002; 6: 81-2.
30. Araújo MCP; Navarro PAAS. Laboratório de fertilização in vitro e manuseio de oócitos. In: Ferriani RA; Navarro PAAS (Eds). Protocolos de condutas em infertilidade conjugal. Setor de Reprodução Humana, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP. 1a edição. São Paulo: Conexão Brasil; 2004. 129-44.
31. Engmann L; DiLuigi A; Schmidt D; Benadiva C; Maier D; Nulsen J. The effect of luteal phase vaginal estradiol supplementation on the success of in vitro fertilization treatment: a propspective randomized study. Fert Steril 2008; 89: 554-61.
32. Gelbaya TA; Kyrgiou M; Tsoumpou I; Nardo LG. The use of estradiol for luteal phase support in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and meta-analysis. Fertl Steril 2008; 90: 2116-25.
33. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM Nº. 2.121, de 24 de setembro de 2015. Adota as normas éticas para a utilização das técnicas de reprodução assistida – sempre em defesa do aperfeiçoamento das práticas e da observância aos princípios éticos e bioéticos que ajudarão a trazer maior segurança e eficácia a tratamentos e procedimentos médicos – tornando-se o dispositivo deontológico a ser seguido pelos médicos brasileiros e revogando a Resolução CFM no 2.013/13, publicada no D.O.U. de 9 de maio de 2013, Seção I, p. 119. Diário Oficial da União, de 24 de setembro de 2015; Seção I: 117.
34. Sallam HN. Embryo transfer: factors involved in optimizing the success. Curr Opin Obstet Gynecol 2005; 17: 289-98.
35. Cavagna M; Contart P; Petersen CG; Mauri AL; Martins AM; Baruffi RL; Oliveira JB, Franco JG Jr. Implantation sites after embryo transfer into the central area of the uterine cavity. Reprod Biomed Online 2006; 13: 541-6.
36. Carvalho BR; Cabral IO; Nakagava HM; Silva AA; Barbosa ACP. Idade da mulher e resposta ovariana em ciclos de ICSI. JBRA Assist Reprod 2010; 14: 24-7.
37. Gomes LMO; Canha AS; Dzik A; Novo NF; Juliano Y; Santos SIS; Cavagna M. The age as a predictive factor in in vitro fertilization cycles. Rev Bras Ginecol Obstet 2009;31:230-4.
38. Nelson SM; Lawlor DA. Predicting Live Birth, Preterm Delivery, and Low Birth Weight in Infants Born from In Vitro Fertilisation: A Prospective Study of

144,018 Treatment Cycles. PLoS Med 2011; 8: e1000386.
39. McDonald SD; Han Z; Mulla S; Murphy KE; Beyene J; Ohlsson A. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: A systematic review and meta-analyses. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009; 146: 138-48.
40. Jackson RA; Gibson KA; Wu YW; Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. Obstet Gynecol 2004; 103: 551-63.
41. Andersen AN; Goossens V; Ferraretti AP; Bhattacharya S; Felberbaum R; de Mouzon J; Nygren KG; European IVF-monitoring (EIM) Consortium; European Society of Human Reproduction and Embriology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2004. Results generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod 2008; 23: 756-71.
42. Wright VC; Chang J; Jeng G; Macaluso M. Assisted reproductive technology surveillance – United States, 2005. MMWR Surveill Summ 2008; 57: 1-23.
43. Yan J; Huang G; Sun Y; Zhao X; Chen S; Zou S; Hao C; Quan S; Chen ZJ. Birth defects after assisted reproductive technologies in China: analysis of 15,405 offspring in seven centers (2004 to 2008). Fertil Steril 2011; 95: 458-60.
44. Basatemur E; Sutcliffe A. Follow-up of Children Born after ART. Placenta 2008; 29: S135-40.
45. Sutcliffe AG; Peters CJ; Bowdin S; Temple K; Reardon W; Wilson L; Clayton-Smith J; Brueton LA; Bannister W; Maher ER. Assisted reproductive therapies and imprinting disorders–a preliminary British survey. Hum Reprod 2006; 21: 1009-11.
46. Bowdin S; Allen C; Kirby G; Brueton L; Afnan M; Barratt C; Kirkman-Brown J; Harrison R; Maher ER; Reardon W. A survey of assisted reproductive technology births and imprinting disorders. Hum Reprod 2007; 22: 3237-40.
47. MacDougall MJ; Tan SL; Jacobs HS. In-vitro fertilization and the ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod 1992; 7: 597-600.
48. Romão GS; Navarro PAAS; Ferreira RA;. Ferriani RA. Indução da Ovulação. Complicações da estimulação ovariana controlada. In: Ferriani RA, Navarro PAAS (Eds). Protocolos de condutas em infertilidade conjugal. Setor de Reprodução Humana, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP. 1a edição. São Paulo: Conexão Brasil; 2004. 94-104.
49. Whelan JG 3rd; Vlahos NF. The ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 2000; 73: 883-96.
50. Nakhuda GS. Posthumous assisted reproduction. Semin Reprod Med 2010; 28: 329-35.



INCONTINÊNCIA URINÁRIA

Jânio Serafim de Sousa
João Serafim da Cruz Neto
Paulo Arlindo Polcheira

Evidências listadas pela Associação Europeia de Urologia ajudam na precisão do diagnóstico. Afeta a qualidade de vida de até 50% das mulheres, para quem a alteração é esperada na idade madura

21 Incontinência urinária

Jânio Serafim de Sousa
João Serafim da Cruz Neto
Paulo Arlindo Polcheira

De acordo com a padronização da nomenclatura estabelecida pela IUGA (International Urogynecological Association) e ICS (International Continence Society), incontinência urinária é "toda perda involuntária de urina", que pode ser definida como um sintoma, um sinal ou uma condição urodinâmica[1].

A incontinência urinária (IU) é uma condição que compromete a qualidade de vida e o bem-estar físico, emocional, psicológico e social.

Apesar de afetar até 50% das mulheres em alguma fase de sua vida, somente a metade relata esse fato espontaneamente ao profissional de saúde, pois frequentemente acreditam tratar-se de uma alteração esperada com o evoluir da idade[2].

O controle da micção, embora complexo e ainda não totalmente elucidado, constitui pré-requisito fundamental para compreender as principais afecções uroginecológicas.

Para que as funções de armazenamento e esvaziamento coexistamem harmonia, inúmeros reflexos, circuitos e centros neurológicos são necessários, assim como estruturas intrínsecas à bexiga e à uretra.

Há, pois, a necessidade de integração de mecanismos autônomos e somáticos.

Ao contrário de outros sistemas, tais como gastrintestinal e cardiovascular, que permanecem com suas funções mesmo quando denervados, a bexiga perde por completo seu controle comprometendo sua função.

Portanto, é fundamental o entendimento da anatomia e fisiologia do trato genitourinário feminino, visto que, as disfunções de um tratamento incorreto, podem ser ainda mais grave que a própria incontinência.

DIAGNÓSTICO

Existem diferentes tipos e graus de incontinência urinária, que apresentam sinais e sintomas comuns.

Entretanto, os relatos desses sintomas pelo paciente, frequentemente são imprecisos em definir a natureza e a gravidade da perda urinária.

Por esse motivo, é fundamental que se faça o diagnóstico preciso da incontinência urinária individualizando cada caso.

Com essa finalidade, a Associação Europeia de Urologia publicou em 2014 um conjunto de evidencias sumarizadas e graus de ações com base em recomendações.

Estes objetivam deixar evidente o que deveria e não deveria ser realizado na prática clínica[3].

- História clínica e exame físico

Apesar de não haver evidências para dar suporte, há absoluto consenso de opinião dos especialistas de que este é um passo essencial.

Recomendações	GR
História clínica que inclua: • Tipo de incontinência (esforço, urgência ou mista) • Duração e intensidade • Sintomas urinários associados • História obstétrica e ginecológica • Comorbidades • Medicações em uso	A
Fazer exame físico que inclua: • Exame abdominal para detectar aumento de volume vesical ou massas abdominais e pélvicas • Exame perineal • Exame digital da vagina ou reto • Avaliar situação estrogênica da mulher • Avaliar contração voluntária dos músculos do assoalho pélvico	A
Considerar encaminhamento antecipado para especialista nos casos de: • IU associada a dor • Hematúria • História de ITU recorrente • Cirurgia pélvica ou radioterapia prévias • Perdas urinárias constantes (suspeita de fístula) • Qualquer dificuldade miccional • Suspeita de doença neurológica	A

• Questionários

Recomendações	GR
Profissionais de saúde deveriam ser aconselhados sobre o fato de que a utilização de questionários não demonstrou ter influenciado na evolução da IU devido à falta de pesquisas específicas nesta área	C

• Diários Miccionais

Recomendações	GR
Diários miccionais deveriam ser utilizados na incontinência urinária para avaliar coexistência de disfunções de armazenamento e esvaziamento na prática clínica e pesquisa	A
Recomenda-se diário com duração de 03 a 07 dias	C

• Urinálise e ITU

Recomendações	GR
Realizar urinálise como parte da avaliação inicial do paciente com incontinência urinária	A
Em paciente com incontinência urinária, tratar infecção do trato urinário sintomática adequadamente	A
Não tratar bacteriúria assintomática em pacientes idosos para melhorar a incontinência urinária	B

- Resíduo Pós-Miccional

Recomendações	GR
Resíduo pós-miccional deveria ser mensurado por ultrassonografia	A
Aferir o resíduo pós-miccional em pacientes com incontinência urinária com disfunção miccional	B
Aferir o resíduo pós-miccional quando avaliar pacientes com incontinência urinária complicada	C
Resíduo pós-miccional deveria se aferido em pacientes recebendo tratamentos que podem causar ou piorar disfunção miccional	B

- Urodinâmica

Recomendações	GR
Médicos que realizam avaliação urodinâmica em pacientes com incontinência urinária deveriam: - Certificar-se de que o exame reproduz os sintomas do paciente - Interpretar os resultados no contexto do problema clínico - Checar prontuários para controle de qualidade - Lembrar que pode haver variação fisiológica em um mesmo indivíduo	C
Explicar aos pacientes que os resultados urodinâmicos podem ser úteis na discussão das opções terapêuticas, entretanto há limitações nas evidências de que a realização da avaliação urodinâmica irá alterar o tratamento da incontinência urinária	C
Não realizar avaliação urodinâmica rotineira quando oferecer tratamento conservador para incontinência urinária	B
Realizar avaliação urodinâmica caso os achados possam mudar a escolha do tratamento cirúrgico	C
Realizar avaliação urodinâmica antes de cirurgia para incontinência urinária caso existam sintomas de bexiga hiperativa, história de cirurgia prévia ou suspeita de dificuldade miccional	C
Não realizar rotineiramente perfil pressórico uretral	C

- Teste do absorvente

Recomendações	GR
Utilizar o teste do absorvente quando for necessário quantificar a incontinência urinária	C
Repetir o teste do absorvente caso a avalição objetiva do tratamento seja necessária	C

- Imagens

Recomendações	GR
Não realizar rotineiramente exames de imagem do trato urinário alto ou baixo como parte da avaliação da incontinência urinária de esforço não complicada em mulheres	A

CLASSIFICAÇÃO

Podemos dividir a incontinência urinária em duas amplas categorias com base na via de perda urinária: Incontinência extra-uretral, onde a perda de urina ocorre através de uma abertura anormal do trato urinário, como por exemplo os defeitos congênitos e as fístulas. Entretanto, a forma mais comum de perda, que abordaremos neste capítulo, ocorre pela luz uretral (incontinência transuretral), como incontinência de esforço e bexiga hiperativa.

- **Tipos de incontinência urinária**

Incontinência Extra-Uretral
- Congênita
  Ureter ectópico
  Extrofia vesical
- Adquirida (fístula)
  Ureteral
  Vesical
  Uretral
  Combinações complexas

Incontinência Transuretral
- Incontinência urinária de esforço (IUE)
  com defeito esfincteriano
  sem defeito esfincteriano
- Bexiga Hiperativa (BH)
  com causa neurológica
  sem causa neurológica
- Incontinência Mista (IUE + Bexiga Hiperativa)
- Incontinência por transbordamento

INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE ESFORÇO (IUE)

Conceito

De acordo com a padronização da nomenclatura feita pela IUGA e pela ICS em conjunto em 2010, a incontinência urinária de esforço pode ser definida como um sintoma, um sinal e uma condição urodinâmica[1].

O sintoma de IUE é definido como a queixa de perda de urina durante esforços, exercícios (atividades esportivas), tosse ou espirro. Ao exame físico, o sinal IUE é a observação da perda involuntária através da uretra sincrônica ao esforço físico, espirro ou tosse.

A IUE urodinâmica é observada durante a cistometria e definida como a perda involuntária de urina durante aumento de pressão abdominal na ausência de contração do detrusor.

Etiologia

A IUE decorre de lesões anatômicas, intrínsecas ou extrínsecas à uretra e colo vesical, existindo várias

teorias para explicá-las, nenhuma sendo totalmente aceita. Entre elas temos a mais antiga que é da hipermobilidade do colo vesical: o colo vesical deve estar em posição intra-abdominal para que a pressão seja transmitida a ele. A mais recente, derivada de estudos anatômicos de De Lancey (teoria Hammock ou teoria da rede) e da teoria Integral de Petros, que atribuem a IUE à incompetência do suporte uretral dado pelos ligamentos e fáscias que suportam a uretra e colo vesical[4].

Fatores de risco

A lesão direta das estruturas anatômicas da pelve durante o parto pode resultar em IUE. Contudo, indiretamente, ou seja, sem lesões teciduais evidentes – a gestação e o parto per se podem afetar estas estruturas, resultando numa maior predisposição para a incontinência posteriormente.

Outros fatores de risco significativos são a obesidade, o diabetes mellitus e a história de cirurgias anteriores para o tratamento da incontinência urinária de esforço.

Tratamento clínico

O tratamento clínico inclui a fisioterapia, que se utiliza de exercícios perineais, eletroestimulação e uso de cones vaginais[3].

Ainda considerando alternativa de tratamento clínico, temos o tratamento farmacológico. A duloxetina é um inibidor da recaptação da serotonina e noradrenalina porém em recentes estudos os resultados não vem demostrando eficácia, não caracterizando uma boa alternativa para o tratamento da IUE[1]. Estudos recentes, controlados e aleatorizados, também não mostraram eficácia do uso de reposição hormonal com estrogênios isolados ou combinados para o tratamento da IUE em mulheres na pós-menopausa. Em relação aos antidepressivos tricíclicos (imipramina), não há estudos suficientes para oferecer a recomendação segura do seu uso.

Tratamento cirúrgico

Há diversas técnicas cirúrgicas destinadas ao tratamento da incontinência urinária aos esforços.

A abordagem pode ser via vaginal (Kelly-Kennedy), via abdominal retropúbica (Burch) e os slings. Na verdade, a técnica de Kelly-Kennedy tem maior relevância histórica, uma vez que não é mais preconizada para a correção de IUE, devido a sua baixa eficácia a longo prazo (37% em 5 anos)[10].

A técnica retropúbica de Burch apresenta alta eficácia no tratamento da IUE (80 a 90%), mas tem pouca indicação para pacientes obesas ou com defeito esfincteriano[9].

As cirurgias de sling baseiam-se na colocação de uma faixa suburetral (sintética ou orgânica), visando aumentar a sustentação uretral. São descritas desde 1907, por Giordanno. Porém, somente na década de 90 com o uso de materiais sintéticos, foram amplamente disseminadas[12].

Os *slings* sintéticos de uretra média são atualmente considerados como "padrão ouro" para o tratamento de IUE, com baixa morbidade e reduzido tempo operatório, de fácil aprendizado e permitem rápido retorno da paciente às suas atividades[12,13].

Recomenda-se a utilização de telas sintéticas macroporosas e monofilamentares. Alguns estudos têm demonstrado eficácia semelhante a curto prazo para as diversas técnicas de *slings* (retropúbico, transobturatório ou minislings), porém nas recidivas e nos casos de defeito esfincteriano, recomenda-se a utilização de via retropúbica[10,12,13].

Para as pacientes que não desejam tratamento cirúrgico ou que tenham contraindicações ao mesmo, há ainda a opção das injeções periuretrais de colágeno bovino, gordura autóloga, silicone ou carbono pirolítico. Normalmente apresentam melhores resultados em pacientes sem hipermobilidade do colo vesical e requerem reintervenção em 6 a 18 meses[9].

SÍNDROME DA BEXIGA HIPERATIVA (BH)

Conceito

É definida como urgência urinária geralmente acompanhada de frequência e noctúria, com ou sem incontinência urinária por urgência, na ausência de infecção do trato urinário ou outra patologia aparente[1].

Etiologia

A etiologia da Síndrome da Bexiga Hiperativa pode ser classificada como neurogênica, miogênica, obstrutiva ou idiopática [4].

As causas neurogênicas podem ainda ser analisadas de acordo com o foco do déficit neurológico, podendo ser central ou medular. Doenças do lobo frontal podem afetar diretamente o controle vesical.

Pacientes com tumores intracranianos, história de aneurismas rotos ou mesmo cirurgias anteriores do lobo frontal podem perder, em graus diferenciados, a percepção cognitiva do enchimento vesical gradual, levando a perdas por transbordamento.

A distensão vesical também se mostra muito comum na doença de Parkinson e outras doenças neurodegenerativas, como Alzheimer. Quando analisamos as causas neurológicas de origem medular, essas lesões são responsáveis por uma dissinergia entre a atividade do músculo detrusor e o esfíncter uretral[2].

Alterações de etiologia miogênica, por sua vez, são determinadas por atividade muscular aumentada e resposta alterada aos estímulos nervosos.

Tais alterações musculares devem-se, normalmente, a outras alterações neurológicas ou causas obstrutivas, que acabam alterando a contratilidade muscular da bexiga e desencadeando respostas inadequadas.

Causas obstrutivas normalmente estão associadas a presença de tumores, processos inflamatórios, distopias genitais, anormalidades congênitas ou mesmo devido a procedimentos cirúrgicos prévios.

Já as causas idiopáticas, que respondem por ate 90% dos casos, não estão muito bem definidas. Alguns estudos têm observado alterações no urotélio e no suburotélio, que são ricamente inervados e podem desempenhar importante papel estimulante para a contração muscular vesical[4].

- **Principais causas da Síndrome da Bexiga Hiperativa:**

-Doença neurológica
-Esclerose múltipla
-Doença vascular cerebral
-Pakinsonismo
-Doença de Alzheimer
-Irritação vesical ou uretral local
-Cistite
-Corpos estranhos (cálculos, fio de sutura, etc.)
-Obstrução da saída
-Tumores
-Prolapso genito-urinário (cistocele, prolapso do fórnice da vagina)
-Cirurgia anterior para correção de incontinência
-Medicamentos (parassimpaticomiméticos)
-Idiopática
-Distúrbios dos gânglios vesicais
-Distúrbio das Células Marca-Passo
-Distúrbios generalizados do músculo liso
-Aumento da densidade dos nervos sensoriais
-Deficiência de prostaciclina

Tratamento

O tratamento da síndrome da bexiga hiperativa deve ser realizado por diferentes profissionais e muitas vezes equipes multidisciplinares, tendo como objetivo amenizar os sintomas e melhorar a qualidade de vida.

O diagnóstico da BH é clínico. Considerando o sintoma da paciente, o médico poderá iniciar o tratamento sem qualquer exame complementar.
Existem diversos métodos para tratamento da BH. A escolha de um determinado método ou associações de terapêutica irá depender da intensidade do problema e do impacto sobre a qualidade e estilo de vida da paciente[2].

Terapia comportamental

Os tratamentos conservadores constituem a primeira linha de opção para o tratamento da BH, entre os quais estão incluídas a reabilitação do assoalho pélvico e a terapia comportamental.

Medidas gerais

Orientar mudanças nos hábitos alimentares, evitando uso de álcool, cafeína, nicotina, frutas cítricas, pimenta e bebidas gaseificadas. Diversos fármacos também têm efeitos colaterais sobre o trato urinário. Médicos e pacientes devem estar a estes efeitos assim como do horário correto de sua ingestão[2].

Treinamento vesical

Consiste em três componentes principais: educação, micção em horários pré-determinados com atraso sistemático e controle sobre a urgência. Portanto, é importante que a paciente mantenha um diário miccional, aonde ela possa programar um aumento progressivo do tempo entre as micções, até que obtenha um intervalo miccional confortável, de aproximadamente 3 a 4 horas. Também é importante manter um controle sobre a urgência, orientando a paciente a não correr ao banheiro no primeiro desejo de urinar; bem como manter uma programação da ingestão de líquido, evitando-a no período noturno, antes a após deitar-se[3].

Fisioterapia do assoalho pélvico

Exercícios perineais

Os exercícios para o assoalho pélvico devem ser oferecidos em conjunto com outras modalidades terapêuticas, como a terapia comportamental e as orientações nutricionais.

Seu objetivo principal é ensinar à paciente como e quando contrair a musculatura do assoalho pélvico, reduzindo a sensação de urgência. Assim, a paciente obterá maior controle da capacidade de chegar ao banheiro[3,6], o que também contribuirá para melhorar sua qualidade de vida.

Eletroestimulação

Consiste na aplicação de corrente elétrica para alcançar inibição da atividade detrusora, sem provocar dor. O objetivo é reduzir a contratilidade detrusora por meio de estímulos elétricos aplicados via vaginal, anal, perineal ou transcutâneo (ex: tibial posterior).

Deve ser evitada em casos de pacientes com defeito esfincteriano, portadoras de marcapasso cardíaco, pacientes gestantes e na presença de distopias acentuadas ou em mulheres com denervação completa do assoalho pélvico[2,5,6]

Biofeedback

Baseia-se na propriocepção e na consciência do próprio individuo, por meio de técnicas que utilizam sons e luzes de diferentes intensidades. Geralmente aplicado em conjunto com exercícios do assoalho pélvico e treinamento vesical[2,3,6].

Tratamento farmacológico

As drogas mais utilizadas no tratamento da BH são os anticolinérgicos e os antidepressivos tricíclicos [1,2,4].

Anticolinérgicos

Os anticolinérgicos são as drogas de primeira escolha no tratamento da bexiga hiperativa. Atuam no receptor ganglionar para bloquear contrações do detrusor, tanto na bexiga normal quanto na bexiga hiperativa. Tais medicamentos são contraindicados em pacientes com glaucoma de ângulo estreito não tratados. Os efeitos colaterais mais comuns compreendem boca seca, constipação intestinal, refluxo gastroesofágico, xeroftalmia, borramento visual, retenção urinária, taquicardia, sonolência, tonturas, alucinações e alteração da [2,4,8].

A mirabegrona é um agonista de receptores Beta-3 adrenérgicos que foi aprovada pela ANVISA para uso no Brasil em 2016. Este medicamento, inibe as contrações involuntárias da bexiga, causando o relaxamento do músculo detrusor durante a fase de armazenamento, melhorando a capacidade de armazenamento vesical sem inibir a micção.

Mostrou-se segura mesmo em pacientes com diagnóstico de glaucoma e não demonstrou impacto negativo em pacientes com quadro demencial. Entretanto, seu uso é desaconselhado em pacientes com hipertensão arterial não controlada.

Os principais agentes antimuscarínicos ou anticolinérgicos para o tratamento da BH estão representados no quadro a seguir.

Quadro 03: Agentes anticolinérgicos usados no tratamento da BH e doses recomendadas.

Droga ativa	Dosagem	Nome comercial
Oxibutinina	5 a 20 mg/dia	Retemic ®/Incontinol ®
Tolterodina	2 a 4 mg/dia	Detrusitol ®
Cloreto de Tróspium	20 a 40 mg/dia	Sanctura ®/Regurin ®
Dalifenacin	7,5 a 15 mg/dia	Enablex ®
Solifenacin	5 a 10 mg/dia	Vesicare ®
Fesoterodina	4 a 8 mg/dia	Toviaz ®
Mirabegrona	25 a 50 mg/dia	Myrbetric ®

Antidepressivos tricíclicos

Imipramina (Tofranil ®) - É considerada droga de segunda linha para o tratamento da hiperatividade vesical. Possui propriedades anticolinérgicas e adrenérgicas para aumentar o tônus da uretra e do colo vesical. Os efeitos colaterais mais comuns são fadiga, tontura, borramento visual, náuseas e insônia. É preferencialmente indicado nos casos de incontinência urinária mista. A dose preconizada é de 10 a 25 mg, de uma a três vezes ao dia[1,2,8].

Tratamento locorregional

Neuromodulação sacral (InterStim II ®)

Seu uso está restrito aos casos refratários aos tratamentos convencionais devido ao alto custo e mecanismo de ação pouco definido. Acredita-se que há pelo menos dois mecanismos possíveis:

a) ativação de fibras aferentes para o esfíncter uretral estriado, que causa reflexamente relaxamento do detrusor;
b) ativação de fibras aferentes causa inibição em nível medular ou supramedular[10].

Terapia intravesical - Toxina botulínica

Trata-se de um polipeptídeo, cujo principal mecanismo de ação é a inibição da liberação da acetilcolina na fenda sináptica, causando paralisia flácida; mas provavelmente também exerça ação em fibras aferentes [7]. O uso é intravesical, sob o controle cistoscópico. Deve ser injetada em 20 a 30 pontos na parede vesical. A dose ideal ainda não está estabelecida, porém preconiza-se o uso de 100 a 300 U. Os principais efeitos colaterais são reações alérgicas, fraqueza generalizada e retenção urinária. É contraindicado em pacientes com Miastenia Gravis [5,6,7,10].

Tratamento cirúrgico

Considerada como última alternativa terapêutica para o tratamento da BH, quando há falha dos tratamentos anteriores. As técnicas mais utilizadas são a enterocistoplastia e a rizotomia. A ampliação vesical e o conduto ileal também são alternativas válidas.

Referências

1. Relatório conjunto da Associação Internacional de Uroginecologia / Sociedade Internacional de Continência - International Urogynecol Journal (2010) 21:5-26.

2. Fonseca ESM, et al. Validation of a quality of life questionnaire (King's Health Questionnaire) in Brazilian women with urinary incontinence. Rev Bras Ginecol Obstet. 2005; 27(5): 235-42 236

3. Lucas M. G., et al. Guidelines On Urinary Inontinence – Update. European Association of Urology 2014.

4. Haddad, Jorge Milhem Manual de uroginecologia e cirurgia vaginal / Jorge Milhem Haddad. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2015.

5. Bent, A.E., et al. – Uroginecologia e Disfunções do Assoalho Pélvico – 5ª Edição. Guanabara – Koogan, 2006.

6. Palma, P.C.R, et al – Urofisioterapia: Aplicações Clínicas das Técnicas Fisioterapêuticas nas Disfunções Miccionais e do Assoalho Pélvico – 1ª Edição. Personal Link Comunicações, 2009.

7. Lowenstein, L. – Sensory Urgency, Female Pelvic Medicine & Reconstructive Surgery – Vol.16, N. 6, November / December 2010.

8. Silva, W.A. – Pharmacologic Management of Incontinence and Voiding Dysfunction – Journal of Pelvic Medicine & Surgery, Vol. 11, N. 1, January/February 2015.

9. Rickey, L.M. & cols. – Risk factors associated with urge incontinence in women with stress urinary incontinence - Female Pelvic Medicine & Reconstructive Surgery – Vol.16, N. 5, Supplement 2, September / October 2010.

10. Shepherd, J.P. & cols – Interstim® Sacral Neuromodulation and Botox® Botulinum-A Toxin Intradetrusor Injections for refractory urge urinary incontinence: a decision analysis comparing outcomes including efficacy and complications - Female Pelvic Medicine & Reconstructive Surgery – Vol.16, N. 5, Supplement 2, September / October 2010.

11. Abrams P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function. Scand J Urol Nephrol 1988; 114 [Suppl]:5-19.

12. Powell, JL. The Burch Procedure – Historical Perspectives. Journal of Pelvic Surgery. Vol. 7, No 3, 130-132, 2016.

13. Kudish, BI, et al. A Comparison of Transobturator Versus Retropubic Midurethral Slings for Mixed Urinary Incontinence. Female Pelvic Medicine & Reconstructive Surgery. Vol. 16, Number 2, 113-116, March/April 2010.



DISTOPIA GENITAL

Jânio Serafim de Sousa
Ricardo Barbosa Alves
Paulo Arlindo Polcheira

Risco de desenvolvimento de prolapso dos órgãos pélvicos aumenta com a idade. Falta de padronização pode alterar estatística sobre indivíduos classificados. Nos últimos anos, cresceu a procura por assistência médica

22 Distopia genital

Jânio Serafim de Sousa
Ricardo Barbosa Alves
Paulo Arlindo Polcheira

Define-se distopia genital, segundo a Sociedade Internacional de Continência, como a descida de pelo menos uma das seguintes estruturas: parede vaginal anterior, parede vaginal posterior ou ápice da vagina (útero ou cúpula vaginal após a histerectomia).

Sabe-se que o risco de desenvolvimento do prolapso dos órgãos pélvicos (POP) aumenta com a idade. Portanto, com o aumento da expectativa de vida, cada vez mais se observa um aumento da procura por assistência médica [1]. Segundo estudo americano, verificou-se que a proporção de mulheres com pelo menos uma desordem do assoalho pélvico é de 9,7% entre aquelas com idades entre 20-39 anos e 49,7% naquelas com idade superior a 80 anos [2].

De forma geral, a prevalência de POP situa-se entre 23,5% a 49,4% na população feminina [3]. Esses valores, no entanto, podem variar muito de um estudo para outro uma vez que existem diversos sistemas de avaliação uroginecológica, como POP-Q e Baden-Walker. Além disso, algumas mulheres não procuram pela assistência médica, seja por estigma, vergonha ou por baixas condições socioeconômicas. A falta de padronização pode alterar o número de indivíduos classificados como doentes. Hoje o uso do POP-Q na avaliação uroginecológica está aumentando, enquanto que dos demais sistemas estão diminuindo [4].

Números americanos de uma revisão bibliográfica entre 1990 e 2008 mostram que houve mais de 200 mil cirurgias / ano por prolapso nos EUA, 65 mil reintervenções e um gasto superior 1 bilhão de dólares / ano, evidenciando grande custo da distopia genital para a população [5]. Observou-se também que o risco de reintervenção é de 30%, mostrando a complexidade dessa patologia e a dificuldade de tratamento [5].

Dentre os tipos de distopia, o prolapso da parede vaginal anterior é o mais comum (24,6% a 34,3%) e o prolapso de cúpula é o que mais aparece quando há associação com histerectomia prévia [3,5].

A fisiopatologia do POP ainda não está totalmente esclarecida, mas se sabe que a distopia genital decorre de um desequilíbrio das forças de sustentação e suspensão que mantém a estática pélvica. A diminuição da força mecânica ocorre devido à denervação, desvascularização, lesões ou anomalias do tecido conjuntivo, levando à perda da elasticidade. Alterações do colágeno em quantidade e estrutura que ocorre com o avançar da idade, bem como alterações morfológicas na parede vaginal também são importantes fatores etiológicos. Um defeito do suporte pélvico causado pelo enfraquecimento do elevador do ânus aumenta o hiato pélvico levando à descida da parte central do diafragma pélvico, o que culmina com o aumento da tensão na fáscia pélvica e queda dos

órgãos pélvicos. Os ligamentos cardinais, paramétrios e uterossacros são os principais responsáveis pela suspensão do útero e da cérvix. Por exemplo: a separação da fáscia pubocervical anterolateral do arco tendíneo leva a um defeito paravaginal lateral, denominada de cistocele lateral. A separação da fáscia pubocervical do anel pericervical leva a um defeito do transverso proximal, que chamamos de cistocele central, enquanto que a separação da fáscia pubocervical do púbis leva a um defeito do transverso distal [6].

Em sua revisão, Bump *et a*l (1998) criou de forma esquemática um interessante modelo que organiza os fatores envolvidos no desenvolvimento da disfunção dos órgãos pélvicos. Fatores predisponentes pouco podem contribuir para a prevenção dos distúrbios do assoalho pélvico, porque não podem ser modificados. São eles sexo, raça, alterações anatômicas, neurológicas, musculares ou do colágeno, causas ambientais ou culturais. Fatores incitantes, como trauma pélvico, que leva à lesão nervosa, muscular ou do tecido, parto, radiação e cirurgias prévias pouco podem ser evitados. Portanto, são nos fatores promotores que se deve atuar para prevenir a distopia genital. São eles: aumento da pressão intra-abdominal, tabagismo, doenças pulmonares, constipação, atividade física, infecção, medicamentos, menopausa. Fatores descompensadores são aqueles extrínsecos ao assoalho pélvico, mas que podem ser responsáveis pelo aparecimento dos sintomas. Idade, demências, comorbidades entre outros podem descompensar o paciente com distúrbios do assoalho pélvico. Uma vez conhecidos todos esses fatores, fica mais claro decidir o melhor manejo para cada paciente [1].

O quadro clínico da distopia genital varia bastante. Muitas pacientes são assintomáticas, o que dificulta o diagnóstico precoce, enquanto que outras se queixam de uma sensação de peso ou desconforto na vagina, muitas vezes descrito como sensação de “bola na vagina” e que pioram com o esforço físico. Os sintomas geralmente se acentuam ao longo do dia, mas costumam melhorar com o repouso. Quanto maior o grau do POP, mais intensa a sintomatologia. Dor hipogástrica, que pode se irradiar para a região lombar, queixas urinárias, constipação, flatulência, disfunção sexual, dispareunia são as principais queixas apresentadas. Quando o prolapso é de longa duração pode surgir lesão ulcerada no colo, em geral de origem traumática, que facilmente sangra e se infecta, constituindo a “úlcera de decúbito”.

A avaliação da anatomia do assoalho pélvico e prolapso genital têm importância fundamental no planejamento do tratamento e seguimento ao longo do tempo. Portanto, diversos são os sistemas para descrever a posição anatômica e suporte dos órgãos pélvicos.

A utilização dos termos como cistocele, retocele descritos em graus (primeiro, segundo, terceiro ou quarto) ou tamanhos (pequena, moderada ou grande), podem ter significados distintos para diferentes examinadores. Não apresentam precisão entre e intra observadores.

Por isso, em 1996, o comitê multidisciplinar da Sociedade Internacional de Continência (ICS), a Sociedade Americana de Uroginecologia (AUGS) e Sociedade de Cirurgiões Ginecológicos (SGS), após várias pequenas revisões, publicaram a classi-

ficação de Bump. É um sistema mais preciso e padronizado para quantificar o POP diminuindo as diferenças entre os examinadores.

CLASSIFICAÇÃO DE BUMP (POP–Q)

Na avaliação é necessário que o examinador observe e quantifique a extensão, em centímetros, do maior prolapso sob esforço realizado pela paciente (manobra de Valsalva). A posição da paciente durante o exame deve ser a que melhor reproduza a queixa da mesma, sendo na maioria dos casos, através da posição de litotomia.

Os defeitos serão quantificados e definidos por nove pontos: seis dinâmicos (durante manobras de Valsalva) e três estáticos (em repouso), sendo o ponto de referência o anel himenal (ponto zero - 0). Os pontos que se encontram em posição proximal ou cranial recebem valores negativos e os que se encontram em posição distal ou caudal recebem valores positivos.

Os pontos dinâmicos estão localizados: dois na parede vaginal anterior (Aa e Ba), dois na parede vaginal posterior (Ap e Bp) e dois na região do ápice vaginal (C - cérvice ou cúpula e D - fórnice posterior).

Os pontos estáticos não recebem sinais positivos e negativos, e são: hiato genital (HG), corpo perineal (CP) e comprimento total da vagina (CVT)

Mensuração dos pontos:

- **Ponto Aa:** localizado na linha média da parede vaginal anterior, 3 cm acima do meato externo da uretra. Em relação ao hímen, sua posição poderá variar de +3 cm a -3 cm.
- **Ponto Ba:** o ponto de maior prolapso da parede anterior entre o ponto Aa e o ponto C. Em relação ao hímen, sua posição poderá variar de -3 c m até o CVT.
- **Ponto C:** localizado no ponto mais distal do colo uterino ou cúpula vaginal nos casos de histerectomia total.
- **Ponto D:** localizado no fórnice vaginal posterior, quando há útero. O ponto D é omitido nas pacientes com histerectomia total.
- **Ponto Bp:** o ponto de maior prolapso da parede posterior entre o ponto Ap e o ponto D. Em relação ao hímen, sua posição poderá variar de -3 cm até o CVT.
- **Ponto Ap:** localizado na linha média da parede vaginal posterior, 3 cm acima do anel himenal. Em relação ao hímen, sua posição poderá variar de -3 a +3 cm.
- **Ponto CVT:** medida do comprimento total da vagina.
- **Ponto HG:** medida da distância entre o meio do meato uretral e a carúncula himenal posterior.
- **Ponto CP:** medida da distância entre o meio do orifício anal e a carúncula himenal posterior.

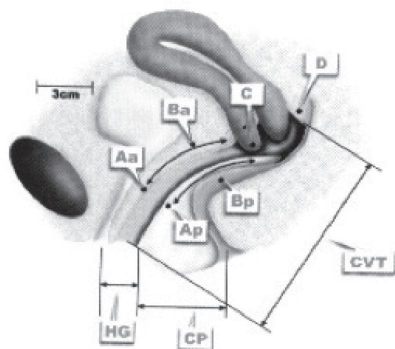


Figura 1. reproduzida de Bump et al (1996).

A representação dos seis pontos (Aa,Ba,C,D,Bp,Ap), hiato genital (HG), corpo perineal (CP), comprimento vaginal (CVT), usados para quantificação do suporte dos órgãos pélvicos, pode ser em esquema de tabela 3 x 3, ou em forma de linha simples de números (perfil em série): Aa, Ba, C, D, Bp, Ap, HG, CP, CVT (-3, -3, -8, -10, -3, -3, 2, 3, 10).

Parede anterior Aa	Parede anterior Ba	Colo ou Cúpula C
Hiato genital HG	Corpo perineal CP	Comp total da vagina CVT
Parede posterior Ap	Parede posterior Bp	Fórnice posterior D

Figura 02: Representação esquemática em forma de tabela da classificação de Bump.

Após obtidas as medidas sitio--específicas, a classificação será estagiada da seguinte maneira:

Estádio 0: não há prolapso. Os pontos Aa, Ap, Ba e Bp estão em -3 cm e os pontos C e D estão entre o comprimento total da vagina e o comprimento total da vagina menos dois centímetros.
Estádio I: o ponto de maior prolapso está localizado a 1 cm acima do hímen (-1cm).
Estagio II: a porção mais distal do prolapso está entre um centímetro acima e um abaixo do hímen (-1 a +1cm).
Estagio III: a porção mais distal do prolapso está mais do que um centímetro abaixo do hímen (+1cm), porém não se desloca mais do que o comprimento total da vagina menos 2 cm.
Estádio IV: eversão completa. A porção mais distal do prolapso desloca-se, no mínimo, o comprimento total da vagina menos dois centímetros .

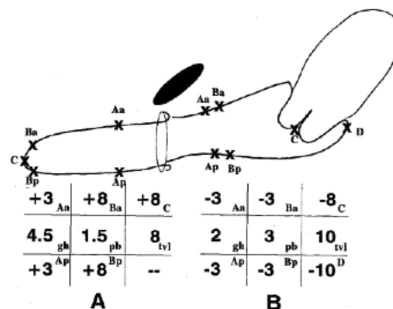


Figura 03:
A: Esquema de eversão completa da vagina (estádio IV). Os pontos C (cúpula vaginal), Ba e Bp (pontos mais distais da parede vaginal anterior e posterior) estão na mesma posição (+8) e os pontos Aa e Ap estão em máxima posição distal.
B: Suporte pélvico normal (estádio 0). Os pontos Aa e Ba e os pontos Ap e Bp estão na mesma posição (-3). O ponto mais baixo do colo está a 8 cm acima do hímen (-8) e o fórnice posterior (ponto D) está a 10 cm acima do hímen (-10). O comprimento total da vagina (CVT) é de 10 cm e o hiato genital (HG) e o corpo perineal (CP) medem 2 e 3 cm, respectivamente. (Bump et al, 1996).

TRATAMENTO

O objetivo principal da reconstrução pélvica cirúrgica da distopia genital é restaurar e manter a anatomia, corrigir e restaurar funções viscerais do trato urinário e gastrointestinal baixos, bem como restaurar e manter a capacidade sexual ativa no futuro. Por definição o sucesso dos resultados da reconstrução estão focados na restauração anatômica do que nos sintomas do paciente. Sintomas irritativos vesicais melhoram entre 17 a 85% após correção de distopia[7].

A fisiopatologia da distopia genital é complexa e multifatorial

com sintomatologias variadas que na maioria dos casos somente são relatadas pelas pacientes a partir do momento que a observam no introito vaginal[8].

As estruturas responsáveis pela estática pélvica para as reconstruções são frágeis necessitando de avaliações detalhadas e personalizadas. Esta avaliação deverá ser realizada através do exame físico, de preferência por um examinador experiente e pelo estudo urodinâmico.

Mesmo um bom planejamento pré operatório é passível de ser modificado durante o ato operatório. Todos os defeitos identificados, deverão ser corrigidos sítio especificamente e com correções simultâneas. Aproximadamente 40% das pacientes com prolapso genital referem incontinência urinária de esforço, que deverá ser corrigido concomitantemente. Porém há casos que não são referidos ou não diagnosticados objetivamente antes da cirurgia. Entre 11% a 20% relatam o sintoma após o procedimento de reconstrução[9].

O procedimento de correção concomitante da IUE não diagnosticada (incontinência oculta) possibilita altas taxas de sucesso, mas o super tratamento poderá aumentar as complicações com efeitos adversos. Nestes casos, faz-se a opção da correção em um segundo tempo.

Embora existam tratamentos não cirúrgicos efetivos, como o uso de pessários em pacientes sem condições cirúrgicas e a fisioterapia nas distopias iniciais, a cirurgia ainda representa a melhor opção terapêutica. Porém, mesmo assim, a taxa de recorrência pode chegar a 34,6%[10].

A recorrência dependerá de fatores como o estádio da distopia (quanto maior, maior a recorrência), atrofia genital (status hormonal), fatores que aumentam a pressão intra abdominal e, principalmente, de fatores constitucionais. O prolapso de parede vaginal anterior é o defeito mais comum que requer reparo cirúrgico e tradicionalmente, no passado, era corrigido com a colporrafia anterior fazendo-se a plicatura na linha média da camada fibromuscular da parede vaginal, porém, com altos índices de recorrência, mais de 30% dos casos[11].

Com o intuito de diminuir a incidência das recorrências, principalmente nas grandes distopias, diversos tipos de matérias sintéticos e não sintéticos (biológicos, autólogos ou heterólogos) vêm sendo utilizado nas reconstruções do assoalho pélvico. As próteses sintéticas (telas) de polipropileno, monofilamentares de baixo peso molecular e macroporosas (75 micras) têm apresentados menores índices de recidivas. O uso destas próteses, porém carece de mais trabalhos para avaliação das intercorrências a longo prazo. Em recente trabalho, a taxa de erosão com as telas sintéticas ficou em 16%, num tempo que variou de 6 a 79 meses[12].

As telas biológicas também têm se demonstrado superiores à colporrafia tradicional, com a vantagem de ter baixas taxas de erosão. Porém, em especial as telas biológicas heterólogas, por sua vez, apesar do menor risco de erosão em comparação com as telas sintéticas, estão associadas ao risco de transmissão

de príons, de vírus, como o HIV e de zoonoses[11].

A erosão é representada, na maioria, pela extrusão da prótese (tela) para o tecido vaginal. Geralmente aparece como descarga de secreção serossanguinolenta persistente, dor pélvica, sintomas irritativos e sexuais. Como medida de tratamento inicial, a hormonioterapia locorregional ou a retirada parcial, com sutura local, oferecem bons resultados. São raras as condições com possibilidades de retirada total da tela.

A taxa de erosão está associada principalmente ao grau de atrofia genital, qualidade do material, hematomas, infecção local e, principalmente, nas grandes dissecções com desvascularizações importantes e procedimentos associados (ex: histerectomia vaginal com múltiplas correções).

Evita-se, na reconstrução do assoalho pélvico, a retirada do excesso vaginal para proporcionar linha de sutura sem tensão.

Há que se considerar a possibilidade de cirurgias obliterativas em pacientes em condições cirúrgicas desfavoráveis ou pacientes sem perspectivas futuras de atividade sexual.

A cirurgia de Le Fort com colpocleise e colpectomias parciais ou completas são procedimentos passíveis de serem realizados sob anestesia locorregionais tipo bloqueio do nervo pudendo associado a anestesia de parede vaginal.

TRATAMENTO NÃO CIRÚRGICO

Fisioterapia – (Exercícios Perineais)

Pode ser utilizado em distopias estádio 1 e 2, como primeira opção, por não contraindicar um tratamento cirúrgico futuro e no pós-operatório de forma adjuvante.

Pessários

Está indicado nos casos de prolapso estádio 3 e 4 associado à contraindicação cirúrgica (idade muito avançada, doenças associadas).



Figura 04: modelos de pessários utilizados para contenção do prolapso.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Abordagens vaginal

1 - Histerectomia vaginal com reconstrução dos defeitos sítio-específicos e culdoplastia de McCall (nas distopias de estadiamentos iniciais).
2 - Cirurgia de Manchester (amputação do colo uterino e suspensão nos ligamentos uterossacos).
3 - Colpopexia no ligamento sacroespinhal uni ou bilateral para fixação da cúpula vaginal.
4 - Colpopexia nos ligamentos uterossacros (intra ou extraperitoneal).

5 - Colpopexia ileococcígea - fixação na aponeurose do músculo ileococcígeo bilateralmente.
6 - Cirurgias obliterativas (Le Fort).

Abordagens abdominal (Laparotomia ou laparoscopia)

1 - Colpopexia sacral (promontofixação).
2 - Colpopexia com plicatura dos ligamentos uterossacros.
3 - Correções do defeito lateral.

Histerectomia vaginal por prolapso

A distopia do assoalho pélvico com a presença do útero está associada a defeito apical representado pela superfície do colo uterino, de parede vaginal anterior e posterior, que deverão ser corrigidos simultaneamente durante o ato operatório.

A retirada do útero será decidida ou não, dependendo dos desejo reprodutivo e do nível do defeito apical e das condições de morbidade.

Os pessários são uma alternativa não cirúrgica para proporcionar suporte às estruturas pélvicas usadas nas pacientes sintomáticas que não têm condições cirúrgicas e se recusam à mesma.

No uso de materiais sintéticos para a reconstrução do assoalho pélvico, a não retirada do útero está associado a menores complicações.

Nas distopias iniciais, a correção do defeito apical tem bons resultados com a culdoplastia de McCall, fixando-se a cúpula vaginal no complexo cardinal e ligamentos uterossacros.

A culdoplastia de McCall, reconstrução do anel pericervical e diminuição do fundo de saco posterior, é uma excelente técnica na prevenção também das enteroceles.

Defeito apical pós histerectomia (prolapso de cúpula)

O prolapso apical representado pelo colo uterino, cúpula vaginal após histerectomia e enterocele, é causado pela ruptura dos ligamentos uterossacrais e complexo cardinal representado pelo nível I de De Lance do suporte pélvico.

Prolapso de cúpula vaginal

O prolapso de cúpula vaginal aparece com incidência estimada de 1,8% após histerectomia sem prolapso e 11,6% após histerectomia realizado por prolapso genital[13].

É princípio importante preservar o eixo vaginal e fazer correções associadas de todos os defeitos, assim promovendo melhores resultados anatômicos, funcionais e redução das recorrências. A vagina tem a forma de uma banana com o seu 1/3 superior longitudinal repousando sobre a musculatura do assoalho pélvico e protegida das pressões abdominais em direção ao hiato genital.

Colpossacrofixação (promontofixação)

A técnica pode ser realizada por laparotomia ou laparoscopia. Interpõe material sintético fixando a cúpula vaginal ao osso sacro. Taxa de cura de 78 a 100%.

Está associada a recorrên-

cias menores, bons resultados anatômico e funcionais e menos dispareunia. Porém, tempo cirúrgico e de recuperação mais prolongados, bem como custos maiores em relação às técnicas vaginais.



Figura 05: Colpossacrofixação com interposição de tela

Colpofixação sacroespinhosa

Recentes estudos concluíram que o reparo de colpopexia sacroespinhosa está associado com baixa morbidade, menores custos e retorno mais rápido às atividades, porém com percentual alto de recorrência de prolapso de parede vaginal anterior, devido à distorção do ápice vaginal, diferente dos procedimentos como a colpofixação sacra, que simulam o eixo vaginal anatomicamente [14,15].

Tecnicamente, a fixação da cúpula vaginal é feita geralmente no ligamento sacroespinhoso direito (poderão ser realizadas fixações bilaterais). Realizada com ponto inabsorvível no ligamento sacroespinhoso a 2 cm medialmente à espinha esquiática, evitando-se os nervos e vasos pudendos. Evita-se aprofundamento da agulha no ligamento para não lesionar principalmente o plexo vascular. Com a manipulação local a paciente pode apresentar dores na nádega que desaparecem com 90 dias aproximadamente.

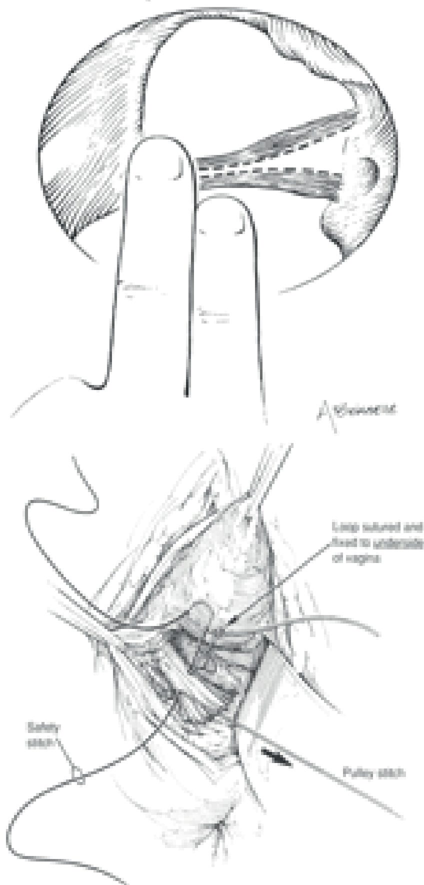


Figura 06: Esquema de fixação da cúpula vaginal no ligamento sacroespinhoso.

Correção com fixação nos ligamentos uterossacros

Trata-se de procedimento que utiliza os ligamentos uterossacros

para fixação da cúpula vaginal, podendo-se fazer abordagem transperitoneal quando se abre o fundo de saco de Douglas e assim se obtém acesso à cavidade pélvica, diretamente ou extraperitoneal.

Disseca-se entre a parede pélvica e peritoneal até a região próxima da inserção do ligamento bilateralmente (afastar o cólon e os ureteres) e a parede mediolateral da cúpula vaginal com fio inabsorvível.

Sempre, como medida de segurança, deve-se realizar a cistoscopia para avaliação dos meatos ureterais.

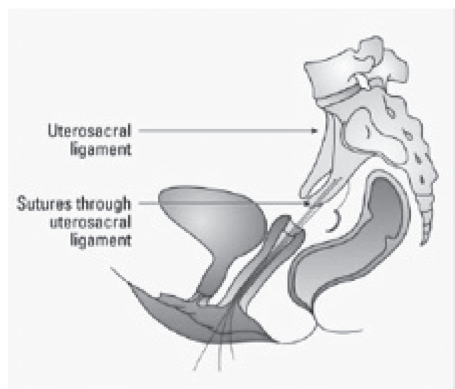


Figura 07: Esquema de fixação da cúpula vaginal nos ligamentos uterossacros

Correção do defeito apical infracoccígea com tela

O procedimento é realizado com material sintético, para fixação da cúpula vaginal.

A abordagem se faz com a introdução de um guia através do espaço pararretal bilateralmente. Perfura-se, então, a aponeurose do músculo ileococcígeo próximo aos ligamentos sacroespinhosos.

Defeito de parede vaginal anterior

O prolapso de parede vaginal anterior é o defeito mais comum e pode estar representado pela desinserção cervical (defeito transverso), lateral (desinserção da fáscia no arco tendíneo) e central, dando aspecto sem pregas da parede vaginal. Tradicionalmente era tratada com colporrafia anterior desconsiderando os defeitos, fazendo-se apenas a plicatura central, levando a altos índices de recorrência, acima de 40%[16].

Revisão da Cochrane de 2008 relata que o uso de próteses (tela de materiais inabsorvíveis) na parede anterior tem se mostrado mais eficiente principalmente nas grandes distopias e recidivas com percentuais de sucesso que chegam a 88,5%[11].

Tecnicamente o procedimento do uso da tela para correção da parede vaginal anterior, requer três a quatro pontos de suturas com fio inabsorvível, para que a tela se fixe posterior e anteriormente ao longo da cúpula vaginal. Inicia com dissecção da fáscia da parede vaginal a 2 cm do meato uretral em direção ao colo uterino anterior, posterior e lateralmente até os ramos isquiopúbicos, coloca-se a tela sem tensão utilizando-se os espaços transobturatórios e retropúbicos de acordo com os materiais disponibilizados. Mais recentemente, tem-se utilizado a fixação anterior na aponeurose do músculo obturador (porção superior medial do forame obturatório) e na região próxima à espinha isquiática do ligamento sacroespinhoso na tentativa de tornar o procedimento menos invasivo.

Defeito da parede vaginal posterior

Para correção ideal da parede posterior, é preciso identificar os defeitos da fáscia perirretal tanto na sua inserção no anel pericervical e ligamentos uterossacros como na suas porções superior, laterais, arco tendíneo, aponeurose do músculos elevadores do ânus e desinserções inferior no corpo perineal.

A aproximação dos músculos elevadores do ânus deverá ser feita somente no 1/3 inferior para diminuir o hiato vaginal, tomando-se cuidado para evitar estenose do introito vaginal.

A colporrafia na linha média, reconstruindo a fáscia perirretal, fixando e refazendo o corpo perineal, é parte importante da reconstrução.

Cuidado especial em identificar a retocele superior (enterocele – parte de defeito apical) fazer a correção fixando a fáscia no anel pericervical e ligamentos uterossacro. Assim evitaremos o surgimento de recidivas das enteroceles[17.]

O uso de telas na parede posterior não melhora as recidivas e está associado com aumento de complicações[18.]

Procedimento obliterativo

A colpocleise é procedimento obliterativo vaginal de fácil realização que não deve ser esquecido, principalmente em pacientes muito idosas em condições cirúrgicas desfavoráveis e sem expectativas de atividade sexual. A colpocleise de Le Fort requer a remoção de uma faixa retangular de mucosa das paredes vaginais anterior e posterior, suturando a área desnuda na linha mediana.A taxa de sucesso de uma colpocleise é próxima de 100%. As falhas estão relacionadas ao desenvolvimento de hematoma ou infecção local. A correção do corpo perineal diminuindo o hiato vaginal tem favorecido os resultados.

Seguimento pós cirúrgico

1- Avaliações subjetivas, o que o paciente relata.
2- Avaliações objetivas, feitas pelo médico utilizando-se POP-Q. Sendo que o insucesso é referido como recorrência além do estadiamento II (-1 a +1).
3- Avaliação após 6 semanas, 3 meses, 6 meses, 1 e 2 anos.

Referências

1. Bump RC, Norton PA. Epidemiology and natural history of pelvic floor dysfunction. Obstet Gynecol Clin North AM. 1998; 25(4): 723-746.
2. Nygaard I, Barber MD. Prevalence of Symptomatic Pelvic Floor Disorders in US Women. JAMA. 2008 Sep 17; 300(11): 1311-6.
3. Sung VW, Hampton BS. Epidemiology of pelvic floor dysfunction. Obstet Gynecol Clin North AM. 2009; 36:421-443.
4. Treszezamsky AD, Rascoff L, Shahryarinejad A, et al. Use of pelvic organ prolapse staging systems in published articles of selected specialized journals. Int Urogynecol J. 2010; 21:359–363
5. Tinelli A, Malvasi A, Rahimi S, et al. Age-related pelvic floor modifications and prolapse risk factors in postmenopausal women. Menopause. 2010; 17(1): 204-212.
6. Gill EJ, Hurt WG. Pathophysiology of pelvic organ prolapse. Obstet Gynecol Clin North AM. 1998; 25(4): 757-769.
7. Rosenzweig BA. Genital prolapse and lower urinary tract dysfunction. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 1993 4:27&281.
8. Tan JS, Lukacz ES, Menefee SA, et al. Predictive value of prolapse symptoms: a large database study. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2005 May-Jun;16(3):203-
9. Grody MH. Incontinence and concomitant prolapse. Clin Obstet Gynecol. 1998 Sep; 41(3):777-85.
10. Vakili B, Zheng YT, Loesch H, et al. Levator contraction strength and genital hiatus as risk factors for recurrent pelvic organ prolapse. Am J Obstet Gynecol. 2005 May; 192(5) 1592-8.
11. Maher C, Baessler K, Glazener CM, et al. Surgical management of pelvic organ prolapse in women. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul; 18(3): CD004014.
12. Letouzey V, Deffieux X, Gervaise A, et al. Trans-vaginal cystocele repair using a tension-free polypropylene mesh:more than 5 years of follow-up. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010 Jul; 151(1):101–5.
13. Marchionni M, Bracco GL, Checcucci V, et al. True incidence of vaginal vault prolapse. Thirteen years of experience. J Reprod Med. 1999 Aug; 44(8): 679–684.
14. Elghorori MR, Ahmed AA, Al-Taher H. The risk of vaginal wall prolapse following sacro-spinous fixation. Int J Gynaecol Obstet. 2002 Jul; 78(1): 61-4.
15. Maher CF, Qatawneh AM, Dwyer PL, et al. Abdominal sacral colpopexy or vaginal sacrospinous colpopexy for vaginal vault prolapse: a prospective randomized study. Am J Obstet Gynecol. 2004 Jan; 190(1): 20–6
16. Maher C, Baessler K, Glazener CMA, Adams EJ, Hagen S. Surgical management of pelvic organ prolapse in women. Cochrane Database Syst Rev 2007:CD004014.)
17. Weber AM, Richter HE. Pelvic organ prolapse. Obstet Gynecol 2005 Sep; 106(3): 615–634.
18. Maher C, Baessler K. Surgical management of posterior vaginal wall prolapse:evidence-based literature review. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2006 Jan; 17(1): 84–88

23 VULVOVAGINITES

Leonardo Martins Campbell
Renata Carlos Ferreira
Érika Vieira de Souza Jordão

Corrimento vaginal caracteriza síndrome apresentada pela maioria das mulheres. As infecções endógenas, as sexualmente transmissíveis e as iatrogênicas são determinadas por hábitos de higiene e de vida sexual

23 Vulvovaginites

Leonardo Martins Campbell
Renata Carlos Ferreira
Érika Vieira de Souza Jordão

As vaginites são caracterizadas pelo corrimento vaginal, uma síndrome comum que ocorre principalmente na idade reprodutiva. A maioria das mulheres apresenta esta síndrome ao longo da vida, caracterizada por prurido, irritação local e/ou alteração de odor. Em muitos casos ocorre a automedicação antes de uma avaliação médica. O diagnóstico correto é feito através de uma estória clínica criteriosa e de testes laboratoriais que determinam a etiologia da vaginite. Os hábitos de higiene e vida sexual, assim como o hábito da automedicação devem ser determinados. É importante avaliar a percepção da mulher quanto ao corrimento fisiológico, diagnóstico diferencial do corrimento vaginal por vaginite. O termo Infecções do Trato Reprodutivo (ITR) é utilizado para classificar o corrimento vaginal e engloba:[1, 2]

- Infecções endógenas (candidíase vulvovaginal e agentes da vaginose bacteriana);
- Infecções sexualmente transmissíveis (tricomoníase).
- Infecções iatrogênicas (infecções pós-aborto, pós-parto).

Esse capítulo aborda as infecções endógenas e sexualmente transmissíveis que causam corrimento vaginal.[1, 2]

VAGINOSE BACTERIANA

A vaginose bacteriana é uma infecção endógena causadora de corrimento vaginal. É uma síndrome polimicrobiana caracterizada pelo desequilíbrio da microbiota vaginal normal, com intensa redução dos lactobacilos acidófilos (normais na microbiota vaginal) e aumento expressivo de bactérias anaeróbias como *Prevotella sp*., *Mobiluncus sp*.), *G. vaginalis*, Ureaplasma, Micoplasma e outros. É a causa mais comum de corrimento vaginal e mau cheiro (vulvovaginite), e a maioria das mulheres pode ser assintomática. Emprega-se o termo vaginose (em vez de vaginite) devido à discreta resposta inflamatória com ausência marcante de leucócitos (número pequeno ou inexistente). É chamada de bacteriana pela ausência de parasitas ou fungos no processo.[1-4]

O quadro clínico de corrimento fétido foi descrito pela primeira vez em 1954 por Gardner e Dukes, inicialmente denominando de “vaginite não específica”. Em 1982, Gardner e Spiegel propuseram a troca do nome para “vaginose bacteriana”, já que não se observavam sinais inflamatórios importantes e uma vez que foram identificadas bactérias anaeróbicas como agentes etiológicos.[3]

Epidemiologia

É a causa mais comum de corrimento vaginal na idade reprodutiva, (40% a 50% dos casos) e acomete grávidas e não grávidas. Sua sintomatologia pode ser bastante incômoda,

pois além do corrimento causa odor desagradável, comprometendo o equilíbrio biopsicossocial e a vida sexual. A maior parte das mulheres afetadas pode ser assintomática e, portanto, sua prevalência é subestimada.[2, 5, 6]

No Brasil predominam cerca de 45% das vulvovaginites infecciosas, três vezes mais comuns em mulheres negras. A prevalência está entre 4% e 64%, dependendo de fatores demográficos.[5, 6]

São fatores de risco para a vaginose: multiplicidade de parceiros (masculinos ou femininos), novo parceiro, ducha vaginal, coito sem uso de preservativo e escassez de lactobacilos. Mulheres virgens raramente são afetadas.

Métodos de barreira e anticoncepcionais orais (promovem microbiota, predominantemente lactobacilar) são fatores protetores. A causa da alteração microbiana que deflagra a vaginose bacteriana não é completamente compreendida, não se sabe se resulta da infecção por um patógeno sexualmente transmissível.[2]

Patogênese

A concentração de *G. vaginalis* na vaginose bacteriana é duas a três vezes maior do que o habitual, o que a torna o agente etiológico mais frequente. O mecanismo exato pelo qual esses organismos causam a infecção ainda não foi estabelecido, apesar de os mecanismos celulares da imunidade local na mucosa serem bem definidos. O uso indiscriminado de antibióticos pode ser uma causa da redução no número de lactobacilos, facilitando o crescimento de outras bactérias.[(7)]

Observa-se uma redução acentuada dos lactobacilos produtores de peróxido de hidrogênio nas mulheres com vaginose bacteriana. O peróxido de hidrogênio reage com o cloro presente no muco cervical, produzindo uma defesa antibacteriana inespecífica. A *G. vaginalis* produz ácidos orgânicos necessários à proliferação da microbiota anaeróbia e, consequentemente, um aumento na produção de aminas derivadas do metabolismo bacteriano. Quando ocorre aumento do pH vaginal, as aminas são volatilizadas e produzem um odor fétido característico. As aminas responsáveis pelo odor são a cadaverina, a putrecina e a trimetilamina. As aminas e os ácidos orgânicos têm ação citotóxica, causando o corrimento.[2, 8]

Na vaginose bacteriana encontram-se as células guia (*clue cells*) que são células epiteliais recobertas por *G. vaginalis*, o que confere a elas um aspecto "rendilhado", e *comma cells* que são células epiteliais recobertas por *Mobiluncus sp*.

A ausência de processo inflamatório ocorre provavelmente porque, mesmo em grandes quantidades, a *G. vaginalis* assim como o *Mobiluncus sp*. e as outras bactérias que compõem esta síndrome fazem parte da microbiota vaginal normal.[9]

Quadro clínico

Quanto ao quadro clínico, encontra-se geralmente:

- Corrimento vaginal com odor fétido ("cheiro de pescado"), mais acentuado após a menstruação e o coito sem preservativo, pois tanto o sangue quanto o

sêmen são alcalinos e causam volatilização de aminas.

- Corrimento vaginal abundante, homogêneo, branco-acinzentado, de aspecto cremoso, às vezes bolhoso (bolhas pequenas), aderente às paredes vaginais, facilmente removível durante o exame.

- Dispareunia (pouco frequente).

Embora o corrimento seja o sintoma mais frequente, quase a metade das mulheres com vaginose bacteriana é assintomática. O exame ginecológico evidencia alteração do conteúdo vaginal sem inflamação da mucosa vaginal (paredes vaginais não eritematosas).

Não se observam alterações no colo uterino, nas paredes vaginais ou na genitália externa. Considerando a síndrome, para realizar o diagnóstico da vaginose bacteriana não basta apenas identificar a *G. vaginalis*.

Ou seja, o simples achado de *G. vaginalis* na citologia oncótica de uma paciente assintomática não é o suficiente para diagnosticar vaginose bacteriana.[10]

Diagnóstico

O diagnóstico é realizado pelos "critérios de Amsel" ou pela microscopia com a coloração de Gram, considerada o padrão ouro para o diagnóstico da vaginose bacteriana.

A vaginose bacteriana é diagnosticada quando encontramos três dos quatro critérios de Amsel (Acurácia de mais de 90%) ou apenas os dois últimos (Tabela 1).[2, 10]

Tabela 1: Critérios de Amsel para o diagnóstico da Vaginose Bacteriana

1 - Corrimento
Abundante, homogêneo, branco-acinzentado, cremoso, pouco bolhoso, aderente à vagina.
2 - Microscopia (Bacterioscopia)
Células-chave, (células indicadoras ou "clue-cells"), é o Sinal de Gardner. Positivo quando houver "clue-cells" em mais de 20% das células epiteliais, e ausência de lactobacilos à microscopia.*
2 - pH vaginal
Maior que 4,5. Determinando com papel de pH no fluido vaginal.
3 - Teste das aminas ("Teste do cheiro")
Positivo quando houver odor fétido antes ou após a adição de KOH ("Whiff-test" positivo)*.

*Pela importância, a presença de odor fétido e "clue-cells" fecha o diagnóstico.
Fontes: CDC (2015), Simoes (1999).

A elevação do pH é o critério diagnóstico mais sensível, porém menos específico, para o diagnóstico da vaginose bacteriana. Há interferências de sangue, duchas vaginais e coito recente. Para avaliar o pH deve-se ter o cuidado para não utilizar como amostra o muco cervical, pois este tem o pH em torno de 7. A presença de pH vaginal normal (3,8 a 4,5) praticamente afasta o diagnóstico. A medida do pH é um teste simples e rápido que produz informações importantes quando aplicado corretamente: utiliza-se uma fita de papel indicador de pH em contato com a parede vaginal (secreção na parede) por um minuto.

Para o teste das aminas mistura-se ao conteúdo vaginal de uma a duas gotas de hidróxido de potássio (KOH) a 10%. Algumas aminas são produzidas pela microbiota vaginal bacteriana, particularmente anaeró-

bios. O odor fétido característico (odor de peixe decomposto) é devido a aminas volatilizadas pelo metabolismo anaeróbico de aminoácidos. Nesse caso o teste é considerado positivo, sendo muito comum na vaginose bacteriana e também em alguns casos de tricomoníase.[11]

Há outros testes, incluindo o Affirm VP III (Becton Dickinson, Sparks, MD, Estados Unidos), um teste por hibridização de DNA para altas concentrações de G. vaginalis, e o OSOM BV Blue test (Sekisui Diagnostics, Framingham, MA, Estados Unidos) o qual detecta a atividade da sialidase no fluido vaginal, com performances aceitáveis. São ainda pouco usados na prática. A utilidade da fita de prolineaminopeptidase e da detecção de microorganismos por PCR ainda necessita ensaios clínicos para atestar sua viabilidade clínica. A cultura da *G. vaginalis* não é específica, e o exame colpocitológico (Papanicolau) não tem utilidade para o diagnóstico da vaginose bacteriana devido à baixa sensibilidade e especificidade.[2]

Tratamento

O tratamento é recomendado para pacientes sintomáticas. Os objetivos da terapia em não gestantes é o alívio dos sintomas vaginais e dos sinais de infecção. Recomendações para o tratamento da vaginose bacteriana na paciente não grávida estão na Tabela 2.[1, 2]

Tabela 2: Tratamento da vaginose bacteriana em não-gestantes

	Droga	Apresentação	Posologia
Regimes de tratamento recomendados	Metronidazol	Compr. 500mg	500mg, VO, 2x/dia, 7 dias
	Metronidazol Gel	Gel a 0,75%	5g vaginal, 1x/dia, 5 dias
	Clindamicina Creme	Creme a 2%	5g vaginal, 1x/dia, 7 dias
Regimes de tratamento alternativos	Clindamicina	Compr. 300mg	300mg, VO, 2x/dia, 7 dias
	Clindamicina	Óvulos 100mg	Vaginal, 3 dias
	Tinidazol	Drágeas 500mg	2g, VO, 1 x/dia, 2 dias
	Tinidazol	Drágeas 500mg	1g, VO, 1 x/dia, 5 dias

VO: Via oral, Compr.: Comprimido - Fontes: CDC (2015), PCDT - Min. da Saúde (2015).

Os esquemas alternativos são menos eficazes no tratamento da vaginose bacteriana. Os esquemas de metronidazol oral e metronidazol gel recomendados são igualmente eficazes. A primeira opção terapêutica são os derivados imidazólicos. As contraindicações para a utilização do metronidazol são limitadas ao primeiro trimestre de gravidez e à hipersensibilidade a

esta droga. Durante o tratamento, as pacientes devem evitar o uso de álcool (24 horas com o metronidazol e 72 horas com o tinidazol) evitando assim efeitos como mal-estar, rubor, cefaleia, náuseas, vômitos, dores abdominais e sudorese (efeito “antabuse”, consequente à interação de derivados imidazólicos com o álcool). O tratamento tópico é indicado nos casos de alcoolismo e a clindamicina oral ou creme pode ser usada nos casos de alergia ou intolerância ao metronidazol. A efetividade do tratamento por três a quatro semanas é de aproximadamente 80%, e a recorrência um mês após o tratamento chega a 20%.[1, 2, 12]

Os óvulos de clindamicina podem ter base oleaginosa, que tem o potencial de diminuir eficácia e a segurança de produtos de látex e borracha (preservativos e diafragmas). Portanto, o uso desses produtos deve ser evitado durante esse tratamento, e até 72 horas após seu término.[2]

Não há evidência da eficácia clínica ou microbiológica do uso de lactobacilos para o tratamento da vaginose bacteriana ou para restaurar a microbiota vaginal. Recomenda-se testar todas as pacientes com vaginose bacteriana para HIV e outras infecções sexualmente transmissíveis (ISTs).[2]

Vaginose bacteriana recorrente

É quando ocorrem 4 ou mais episódios confirmados no último ano. É comum e trata-se com macrolídeos e nitroimidazólicos. Pode-se utilizar o metronidazol oral ou vaginal por três dias desde o início da menstruação, por 3 a 6 meses. A recorrência pode ser devida a um maior número de parceiros sexuais, utilização de DIU, espermicidas ou antibióticos de largo espectro. Também pode ocorrer por hábitos de higiene, ducha vaginal, uma maior frequência de coito ou por falta de resposta imune vaginal entre outras causas. Outras opções de tratamento estão na tabela abaixo.[1, 2, 7, 11, 13, 14]

Tabela 3: Tratamento da vaginose bacteriana recorrente em não gestantes:

Droga	Posologia
Metronidazol 250mg	Compr. 500mg VO 12/12h por 10 a 14 dias
Metronidazol gel vaginal 100mg/g	1 aplicador por dia, 10 dias + tratamento supressivo com 2 aplicações/semana, 4 a 6 meses

VO: Via oral, Compr.: Comprimido - Fonte: PCDT - Min. da Saúde (2015).

Parceiros

O tratamento das parcerias sexuais de pacientes com vaginose bacteriana não está recomendado. A resposta ao tratamento e a probabilidade de recorrência ou cura não são afetadas pelo tratamento dos seus parceiros.[1, 2] Alguns autores relatam que a vaginose bacteriana pode se espalhe por via sexual, apesar de muitas controvérsias e de não haver evidência o suficiente. Na falha terapêutica (vaginose recidivante), o tratamento de escolha para parceiros é o metronidazol 500mg, oral, 12/12h, por 7dias ou 2g, em dose única ou ainda o tinidazol 2g, em dose única. Se a opção for tópica utiliza-se o metronidazol creme a 0,75% ou a clindamicina creme a 2%.[(11)] Essa prescrição deve ocorrer apenas após o comparecimento da pessoa que rece-

berá a prescrição ao consultório para os devidos esclarecimentos.

Gestantes

Recomenda-se o tratamento de todas as gestantes sintomáticas. A terapia oral não apresenta superioridade em relação à via vaginal, quanto à cura ou à prevenção de eventos adversos na gestação[2]. Não há regime antibiótico que previna o parto prematuro em gestantes com vaginose bacteriana (sintomática ou não). Uma revisão sistemática demonstrou que a terapia oral para a vaginose bacteriana pode reduzir o risco de abortamento tardio, e o risco de eventos adversos para o neonato.[2, 15]

O tratamento de gestantes de alto risco para parto prematuro assintomáticas para a vaginose bacteriana é controverso, com alguns estudos mostrando prejuízo, outros sem prejuízo, e outros com benefício. O rastreamento para vaginose bacteriana em gestantes assintomáticas, com ou sem risco de trabalho de parto prematuro, com a finalidade de prevenir este desfecho negativo, não tem evidência suficiente para ser recomendado.[2]

O metronidazol atravessa a barreira placentária, mas diversos estudos controlados sugerem que esta droga tem um baixo risco de causar efeitos adversos na gravidez. Também é excretado no leite materno, mas em doses menores do que o nível sérico materno, e não há evidência de efeitos adversos no lactente, mesmo em doses habituais para a mãe, e por períodos prolongados. Mesmo na presença dessa evidência, há a recomendação, por parte do ministério da saúde do Brasil (2015), para que o tratamento no primeiro trimestre seja tópico e, após o primeiro trimestre, sistêmico.[1, 2, 16, 17]

O regime de metronidazol oral na gravidez parece ser eficaz com 250mg ao invés de 500mg, entretanto o regime de 500mg 2x ao dia pode ser utilizado na gravidez. Múltiplos estudos e meta-análises não estabeleceram associação entre o uso do metronidazol na gravidez e efeitos teratogênicos ou mutagênicos em recém-nascidos.[2, 18, 19]

Há alguns anos, alguns estudos indicavam uma associação entre a clindamicina e efeitos adversos em recém-nascidos, estudos recentes demonstram a segurança do uso desta droga na gestação.[2, 20] Há restrição apenas ao tinidazol no período gestacional e durante aleitamento materno. Estudos em animais sugerem risco moderado do uso de tinidazol neste grupo. As drogas mencionadas nesse texto e sua categoria para uso em gestantes estão na Tabela abaixo.[2, 17]

Tabela 4: Drogas para o tratamento da vaginose bacteriana e categoria* de uso em gestantes:

Droga	Categoria
Clindamicina	B
Metronidazol	B
Tinidazol	C

*Categorias (FDA 2014): A: Sem risco em estudos controlados em humanos; B: Sem risco em estudos controlados em animais; C: O risco não pode ser afastado; D: Evidência positiva de risco;

X: Contraindicação na gravidez; N: Droga ainda não classificada.

Fontes: CDC (2015), FDA (2014).

Deve-se aproveitar a oportunidade do diagnóstico de vaginose bacteriana em gestantes e tratamento

para promover a educação em saúde, aconselhar e oferecer testes para HIV e outras ISTs, bem como sobre o uso de preservativos.[1, 2]

Complicações

Além das possíveis intercorrências obstétricas, a vaginose bacteriana pode causar outros problemas, tais como a ascensão canalicular de bactérias anaeróbias para o trato genital superior (causa de endometrite, salpingite, ou ainda infecções pós-cirúrgicas). Na vaginose bacteriana o número de bactérias aumenta no período da menstruação, acentuando o odor vaginal e potencialmente elevando a incidência da doença inflamatória pélvica aguda (DIPA), causa de infertilidade.[21]

A vaginose bacteriana aumenta o risco de adquirir outros agentes causadores de ISTs, como o HIV, a *N. gonorrhoeae,* a *C. trachomatis,* o *T. vaginalis*, e os vírus herpes, e seu tratamento reduz o risco de adquirir estas infecções. O CDC (Center for Disease Control and Prevention) recomenda tratamento igual para pacientes HIV negativas ou positivas.[2, 22]

TRICOMONÍASE

A tricomoníase é uma infecção do trato reprodutivo transmitida sexualmente, causada pelo protozoário flagelado *Trichomonas vaginalis (T. vaginalis*) que coloniza a vagina, as mucosas glandulares (mucosa endocervical, glândulas de Skene e de Bartholin), e a uretra. É o agente etiológico não viral mais prevalente em ISTs no mundo. A maioria das infecções (70%-85%) é oligo ou assintomática e pode durar por meses ou anos. Portadores de tricomoníase têm uma chance duas a três vezes maior de adquirir o HIV, maior probabilidade de piores desfechos obstétricos, doença inflamatória pélvica (DIP) e menores taxas de fertilidade.[2, 12, 23]

As pacientes podem ser assintomáticas (50%), ou ter sintomas leves a intensos. A transmissão é primariamente sexual, e há relatos de contágio através de toalhas e roupas íntimas. Após contato com mulher infectada, 70% dos parceiros adquirem infecção em até 48 horas.

Na mulher causa vulvovaginite, cervicovaginite e uretrite não gonocócica. No homem, causa uretrite não gonocócica, epididimite e prostatite. A prevalência depende da população estudada: estima-se estar presente em 5% da população geral. A melhor maneira de evitar a tricomoníase é utilizar corretamente e regularmente preservativos durante o coito vaginal.[1, 2, 12, 23, 24]

Os testes para outras doenças sexualmente transmissíveis, incluindo o HIV devem ser realizados em pessoas infectadas com o *T. vaginalis*.[2]

Sinais e sintomas

- Corrimento abundante, malcheiroso ou amarelo-esverdeado;
- Prurido, edema e/ou irritação vulvar;
- Disúria;
- Hiperemia da mucosa e placas vermelhas no colo (aspecto de framboesa);
- Colposcopia com teste de Schiller indicativo (Iodo-negativo ou “onçoide”);
- Sinusorragia;
- Dispareunia.

O teste diagnóstico para *T. vaginalis* deve ser realizado em mulheres com queixa de corrimento vaginal.

O rastreamento pode ser considerado para pacientes em locais de alta prevalência de ISTs (clínicas de IST e estabelecimentos prisionais) e para pessoas assintomáticas com alto risco de infecção (múltiplos parceiros sexuais, uso de drogas ou histórico de ISTs).[2]

Diagnóstico

São quatro classes principais de testes de laboratório:[2]

- Teste de amplificação de ácidos nucleicos: NAAT, do inglês *nucleic acid amplification test* (APTIMA TV, Gen-Probe, Estados Unidos). Sensibilidade de 95.3%–100% e especificidade de 95.2%–100%.
- Detecção de antígenos: Teste rápido para Trichomonas (OSOMª Trichomonas Rapid Test - Genzyme Diagnostics, Estados Unidos) na secreção vaginal, resultado em 10 minutos, sensibilidade de 82%–95% e especificidade de 97%–100%.
- Cultura de secreção vaginal: sistema de cultura (InPouch TV, BioMed Diagnostics, Estados Unidos), 5 a 7 dias para ficar pronto. Sensibilidade de 75%–96% e especificidade de 100%.
- Microscopia de preparação a fresco: Adicionar uma gota do conteúdo vaginal e soro fisiológico, observa-se o movimento do parasita ao microscópio. Baixo custo, fácil realização em consultório, tem baixa sensibilidade (51%–65%).

A colpocitologia oncológica, não é exame diagnóstico de tricomoníase, pode mostrar o *T. vaginalis* em meio convencional ou líquido, porém ocorrem muitos falsos-positivos e falsos-negativos. O *T. vaginalis* pode alterar a classe da citologia (Sugere lesão intraepitelial de baixo grau), nesses casos deve-se realizar o tratamento e repetir a citologia após 2 a 3 meses.[1, 12, 24]

Tratamento

O tratamento é o mesmo para a paciente e suas parcerias sexuais, via oral ou vaginal. O metronidazol gel vaginal tem eficácia menor do que 50%, pois o gel não atinge nível terapêutico na uretra e glândulas perivaginais.

O tratamento é recomendado com metronidazol ou tinidazol, pois estudos randomizados mostram que o tinidazol é tão ou mais eficaz e tem menos efeitos adversos gástricos apesar de seu custo maior.

A abstinência sexual deve ser mantida até cessarem os sintomas, e pacientes com alergia medicamentosa devem realizar dessensibilização com especialista.

Deve ser evitada bebida alcoólica durante o tratamento (24h após o metronidazol e 72h após o tinidazol), devido ao efeito “antabuse”.

O tratamento recomendado para não gestantes está na tabela 5.[2, 12, 25] A reinfecção é frequente (até 17% dos casos em até três meses), por isso a reavaliação com testes diagnósticos é importante.

O teste “NAAT” é uma opção que pode ser utilizada após duas semanas do tratamento.

Casos recorrentes não devem ser tratados com dose única, e as recomendações estão na Tabela 6:[2]

Tabela 5: Tratamento da tricomoníase vaginal em não-gestantes:

Droga	Apresentação	Posologia	Taxa de cura
Metronidazol	Compr. 500mg	2g, VO, dose única	84 a 99%
Tinidazol	Compr. 500mg	2g, VO, dose única	92 a 100%
Metronidazol	Compr. 500mg	500mg, VO, 12/12h, 7 dias	Opção alternativa

VO: Via oral, Compr.: Comprimido - Fontes: CDC (2015), PCDT - Min. da Saúde (2015).

Tabela 6: Tratamento da tricomoníase vaginal recorrente em não gestantes:

Droga	Apresentação	Posologia	Observações
Metronidazol	Compr. 500mg	500mg, VO, 12/12h, 7 dias	1ª opção*
Metronidazol	Compr. 500mg	2g VO, 1x por dia, 7 dias	Em caso de falha
Tinidazol	Compr. 500mg	2g VO, 1x por dia, 7 dias	Em caso de falha

VO: Via oral, Compr.: Comprimido
* Primeira opção para portadoras de HIV e não-gestantes. - Fonte: CDC (2015).

A infecção por *T. vaginalis* está associada a resultados adversos na gravidez (Ruptura prematura de membranas, parto prematuro, recém-nascidos de baixo peso, ou ainda com infecção respiratória ou genital).

Não há comprovação de associação positiva ou negativa do metronidazol com resultados adversos da gravidez. Grávidas sintomáticas, independente da fase de gestação, devem ser testadas e consideradas para tratamento.[1, 2, 26]

O benefício da triagem de rotina para *T. vaginalis* em mulheres grávidas assintomáticas não foi estabelecido.

No entanto, a triagem na primeira consulta pré-natal e o pronto tratamento individualizado são recomendados para grávidas com HIV. A infecção por *T. vaginalis* é um fator de risco para a transmissão vertical do HIV. As gestantes portadoras do HIV devem ser novamente testadas três meses após o tratamento.[2]

Na tabela 7, na página a seguir, está o tratamento recomendado para gestantes.

Tabela 7: Tratamento da tricomoníase vaginal em gestantes e lactantes:

	Droga	Dose	Posologia	Observações
Gestantes	Metronidazol	2g	VO, Dose única	Qualquer idade gestacional
	Metronidazol	400mg	VO, 12/12h, 7 dias	Qualquer idade gestacional
	Metronidazol	250g	VO, 8/8h, 7 dias	Qualquer idade gestacional
Lactantes	Metronidazol	2g	Dose única	Evitar amamentar 24-48h*
	Metronidazol	400mg	8/8h por 7 dias	Preferível

* Não há evidência robusta de efeitos adversos em lactentes de mães tratadas com metronidazol VO.
VO: Via oral; Compr.: Comprimido. – Fontes: CDC (2015), Erikson (1981)

O tratamento de não gestantes portadoras do HIV é mais eficaz se realizado por 7 dias, do que em dose única. O rastreamento no momento do diagnóstico do HIV e o reteste anual são recomendados já que a tricomoníase, nessas pacientes, apresenta uma maior taxa de HIV detectável no trato genital, e maior incidência de doença inflamatória pélvica.[2, 27]

Antes de pensar em resistência microbiana ao antibiótico ou falha terapêutica, é importante investigar se os parceiros sexuais foram tratados pois pode se tratar de reinfecção, o que implica em um esquema terapêutico mais simples. A resistência do protozoário ao metronidazol pode ocorrer em 4 a 10% dos casos, e ao tinidazol em apenas 1%.[2]

Conclusão

Os diagnósticos da tricomoníase vêm se aperfeiçoando e os teste de biologia molecular ganham mais espaço devido à maior sensibilidade, especificidade e facilidade de realização técnica, no entanto ainda existe a desvantagem do alto custo e da disponibilidade. O diagnóstico e tratamento da tricomoníase não podem ser negligenciados dada a importância clínica, consequências reprodutivas e relativa simplicidade do tratamento.

CANDIDÍASE

A candidíase vulvovaginal (CVV) é uma infecção endógena do trato reprodutivo, é a segunda causa mais frequente de vulvovaginite no menacme. É uma infecção fúngica associada à inflamação da mucosa vaginal e vulvar, causada principalmente pela Candida albicans (C. albicans), que responde por 80 a 90% dos casos. Ocasionalmente é causada por outras espécies "não albicans", a mais frequente é a *C. glabrata*. A cândida é um fungo comensal que coloniza a mucosa vaginal e digestiva. Até 10% a 20% das pacientes têm cultura positiva para este fungo mesmo assintomáticas. Estima-se que 75% das mulheres têm ao menos um episódio de candidíase na

vida, 40 a 45% têm 2 ou mais episódios e 10 a 20% apresentam a versão complicada.[1, 2, 4, 12, 24, 28]

A incidência aumenta após a menarca, com pico entre 30 e 40 anos. Não é considerada doença sexualmente transmissível.

Pode ser classificada como não complicada e complicada, conforme a tabela 8.[2, 12, 24]

Tabela 8: Classificação da candidíase vulvo-vaginal (CVV).

***Não complicada**
Esporádica
Clínica leve ou moderada
Geralmente causada por C. albicans
Pacientes imunocompetentes
Complicada
Recorrente *
Clínica severa
Espécie "não-albicans"
Pacientes imunocomprometidas ou com diabetes

*Quatro ou mais episódios com sintomatologia em um ano, geralmente C. albicans. – Fonte: Feuerschuette (2010).

São fatores predisponentes os estados hiperestrogênicos, o diabetes mellitus, a imunossupressão por medicamentos ou doença de base.

Salientem-se ainda a gravidez, o uso de tamoxifeno, o uso de antibióticos, os hábitos alimentares, as vestimentas inadequadas, além do hábito de utilizar várias automedicações prévias inadequadas.[12]

Diagnóstico clínico

As pacientes podem apresentar sinais e sintomas leves a intensos como prurido, ardência, corrimento (geralmente grumoso, sem odor), dispareunia, disúria externa, edema, eritema, fissuras, maceração, escoriações, placas aderidas à parede vaginal e colo uterino de cor branca. Entretanto, nenhum desses achados é específico, e em algumas populações a queixa de descarga vaginal e prurido vulvar é mais comum nas mulheres com vaginose bacteriana e com flora normal do que nas mulheres com CVV.

Nas recidivas o autodiagnostico é mais preciso (35% X 11% nas primo-infecções), e a ausência de prurido torna o diagnóstico de CVV menos provável. [1, 2, 4, 24]

Diagnóstico laboratorial

- Exame a fresco do conteúdo vaginal com hidróxido de potássio a 10%;
- pH vaginal: Valor menor que 4,5 sugere CVV;
- Citologia vaginal: Gram, Papanicolau, Giemsa ou Azul de Cresil;
- Culturas específicas (Sabouraud, Nickerson): *Swab* do fórnice anterior.

Deve-se sempre tentar confirmação microbiológica (exame a fresco e/ou citologia), no entanto o simples achado microbiológico positivo na paciente assintomática não deve ser tratado. A cultura é recomendada apenas em casos recorrentes e não há indicação de teste de sensibilidade a antifúngicos.[1, 2, 24]

Diagnóstico diferencial

Vaginite citolítica, dermatites, reações alérgicas, líquen escleroso, herpes genital, vulvites químicas e corrimento fisiológico.[1, 12]

Tratamento da CVV não complicada

Não é necessário o tratamento do parceiro, nem a combinação entre tratamento tópico e oral. Em crianças e mulheres sem vida sexual ativa o tratamento indicado é via oral. A preferência é para tratamento tópico e curto, de 1 a 3 dias (Taxa de cura de 80-90%).[2, 12]

Na tabela 9 estão listadas as opções terapêuticas para CVV não complicada, via vaginal e via oral. A preferência por esquemas curtos se deve à maior adesão ao tratamento e à alta eficácia dos imidazólicos.[29]

As apresentações tópicas podem causar irritação vulvovaginal e isso deve ser antecipado às pacientes, pois pode simular piora. Parceiros sintomáticos devem ser tratados com antifúngicos tópicos.[(1, 12, 25)]

Tabela 9: Tratamento da candidíase vulvovaginal (CVV) não complicada

Via vaginal	
Clotrimazol	Creme 1%, 5g, 7 a 14 dias Creme 2%, 5g, 3 dias
Miconazol	Creme 2%, 5g, 7 dias Creme 4%, 5g, 3 dias Óvulo vaginal 100mg, diariamente, 7 dias Óvulo vaginal 200mg, diariamente, 3 dias Óvulo vaginal 1.200mg, dose única
Tioconazol 6,5%	Creme 6,5%, 5g, dose única
Butoconazol 2%	Gel 2%, 5g, dose única
Terconazol	Creme 0,4%, 5g, 7 dias Creme 0,8%, 5g, 3 dias Óvulo vaginal 80mg, diariamente por 3 dias
Fenticonazol	Creme 2%, 7 dias Óvulo vaginal 600mg, dose única
Isoconazol	Creme 1%, 7 dias
Nistatina	Creme 100.000 UI por 14 dias
Via oral	
Fluconazol 150mg	Dose única
Cetoconazol 200mg	1x ao dia, 14 dias
Cetoconazol 400mg	1x ao dia, 14 dias
Itraconazol 200mg	2 doses, separadas por 12 horas

* À exceção do butoconazol (gel aderente na mucosa vaginal), os outros medicamentos intravaginais devem ser aplicados preferencialmente à noite, devido ao extravazamento.
Fontes: Ministério da Saúde – PCDT (2015); CDC (2015); Neves (2010), Linhares (2000), De Vasconcelos (2016).

Tabela 10: opções terapêuticas para a CVV complicada recorrente.

Tratamento inicial
Tratamento tópico com duração de 7 a 14 dias ou Fluconazol compr. 150mg, VO, a cada 3 dias, total de 3 doses (dias 1,4 e 7)
Manutenção
Fluconazol compr 150mg VO, 1x por semana, durante 6 meses ou tópico intermitente (clotrimazol 200mg, 2x/semana) durante 6 meses.

VO: Via oral; Compr.: Comprimido.
Fontes: Ministério da Saúde – PCDT (2015); CDC (2015); Neves (2010), Linhares (2000), De Vasconcelos (2016).

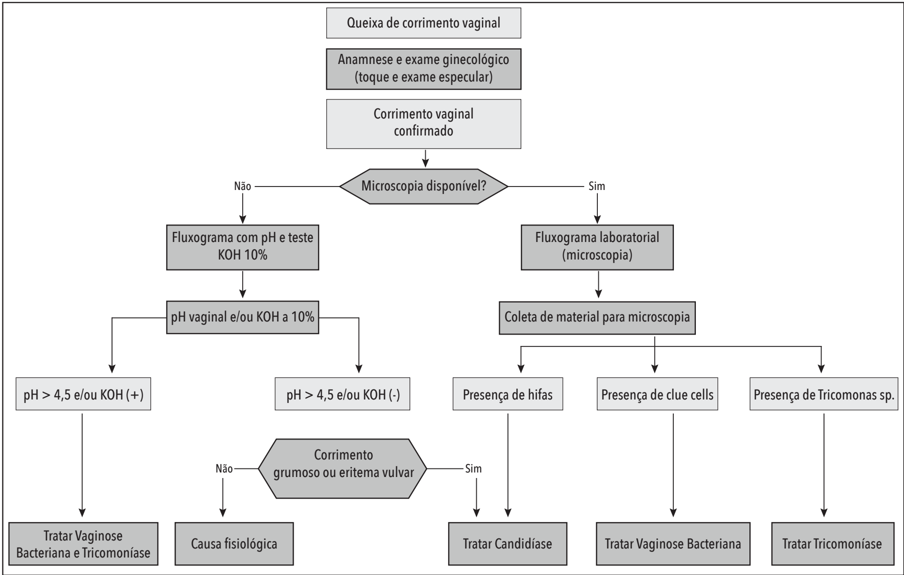
Na CVV recorrente, devem-se investigar fatores predisponentes como diabetes, infecção pelo HIV e outras formas de imunossupressão.

Deve-se excluir a possibilidade de diagnósticos diferenciais, com história e exame clínico minuciosos.

Não há recomendação baseada em evidências para tratar o parceiro.[1, 2, 12]

A Tabela 11, na página a seguir, lista o tratamento da CVV em diferentes situações especiais encontradas na prática clínica.

A figura 11, abaixo, mostra o fluxograma do Ministério da Saúde do Brasil (2015) para o manejo de corrimentos vaginais.



Adaptado com referência à fonte - Ministério da Saúde – PCDT (2015).

Figura 1: Fluxograma para o tratamento de vulvovaginites.

Tabela 11: Tratamento da candidíase vulvovaginal (CVV) em situações especiais:

CVV complicada severa
Tratamento com azóis tópicos com duração de 7 a 14 dias; ou Fluconazol compr. 150mg, VO, repetir em 3 dias, total de 2 doses (dias 1 - 4).
Grande vulvite micótica até áreas genito-crurais e nádegas
Cetoconazol tópico, 2 vezes ao dia por 15 dias.
CVV complicada severa não albicans
Nistatina 100.000 UI creme vaginal, à noite, por 14 dias, ou Ácido bórico 600mg, cápsulas gelatinosas, via vaginal 14 dias
CVV complicada em pacientes debilitadas
Tratamento com antimicóticos tópicos convencionais com duração de 7 a 14 dias.
Portadoras do vírus HIV
Mesmo esquema de tratamento conforme classificação da CVV.
CVV em gestantes e lactantes
Apenas tratamento tópico por 7 dias.

VO: Via oral; Compr.: Comprimido.
Fontes: Ministério da Saúde – PCDT (2015); CDC (2015); Neves (2010), Linhares (2000), Zamith (2005), De Vasconcelos (2016).

Conclusão

Os sintomas pouco específicos apontam a necessidade de confirmação do diagnóstico da CVV sempre que possível.

Especial atenção deve ser prestada às condições clínicas que predispõem à CVV recorrente complicada e aos diagnósticos diferenciais.

Referências

1. Brasil, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Infecções Sexualmente Transmissíveis. 2015. Brasilia. Acessado em 25/01/2017. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_PCDT_IST_CP.pdf.
2. Workowski KA, Bolan GA. CDC Sexually transmitted diseases treatment guidelines (2015). Reproductive Endocrinology. 2015 Dec 1(24):51-6. Acessado em 25/01/2017. Disponível em: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6403a1.htm
3. Tanaka V, Fagundes L, Catapan A, et al. Perfil epidemiológico de mulheres com vaginose bacteriana, atendidas em um ambulatório de doenças sexualmente transmissíveis, em São Paulo, SP. An Bras Dermatol. 2007;82(1):41-6. Acessado em 25/01/2017. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/%0D/abd/v82n1/v82n01a05.pdf
4. Feuerschuette OH, Grando L, Feuerschuette I, et al. Candidíase vaginal recorrente: manejo clínico. Femina. 2010. Acessado em 25/01/2017. Disponível em: http://pesquisa.bvsalud.org/enfermeria/resource/pt/lil-545642
5. Klebanoff MA, Schwebke JR, Zhang J, et al. Vulvovaginal symptoms in women with bacterial vaginosis. Obstetrics and gynecology. 2004;104(2):267-72. Acessado em 25/01/2017. Disponível em: http://journals.lww.com/greenjournal/Abstract/2004/08000/Vulvovaginal_Symptoms_in_Women_With_Bacterial.11.aspx
6. Silva JC, Deglmann RC, Costa JG, et al. Relação entre vaginose bacteriana e prematuridade. Femina. 2010;38(2). Acessado em 25/01/2017. Disponível em: http://pesquisa.bvsalud.org/enfermeria/resource/es/lil-545683
7. Cordeiro SN, Giraldo PC, Sabatino JH, et al. Vulvovaginites recorrentes: Uma doença psicossomática? DST–J bras Doenças Sex Transm. 2004;16(1):45-51. Acessado em 25/01/2017. Disponível em: http://www.dst.uff.br/revista16-1-2004/7.pdf
8. Castro S. JM Vaginose Bacteriana: Contribuição ao Estudo da Inter-Relação Célula Indicadora e Etiologia. 124 f. Monografia de Especialização, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte. 1993.
9. Feitoza SB, Giraldo PC, Gonçalves AK, et al. Identificação e quantificação de células de defesa na mucosa vaginal de mulheres com vaginose bacteriana, candidíase vaginal e sem vulvovaginites. Rev Bras de Genitoscopia. 2009;3(3-4):80-3.
10. Simoes J. Corrimento vaginal: um guia prático para o manuseio / Vaginal discharge: practical guide of management. Femina. 1999;27(2):161-6.
11. Simoes J. Corrimento vaginal: um guia prático para o manuseio. Rio de Janeiro: FEBRASGO; 2010. Acessado em 25/01/2017. Disponível em: http://projetohpv.com.br/projetohpv/wp-content/uploads/2011/03/FEBRASGO-Manual-PTGI-2010.pdf.
12. Neves N, Carvalho N, Cardial M. Manual de Orientação Trato Genital Inferior. 2010. In: Manual de Orientação Trato Genital Inferior [Internet]. Rio de Janeiro: FEBRASGO; [105-14]. Acessado em 25/01/2017. Disponível em: http://projetohpv.com.br/projetohpv/wp-content/uploads/2011/03/FEBRASGO-Manu-

al-PTGI-2010.pdf.
13. Oduyebo OO, Anorlu RI, Ogunsola FT. The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. The Cochrane database of systematic reviews. 2009(3):CD006055.
14. van Schalkwyk J, Yudin MH, Allen V, et al. Vulvovaginitis: screening for and management of trichomoniasis, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis. J Obstet Gynaecol Can. 2015;37(3):266-74.
15. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, et al. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews. 2013(1):CD000262.
16. Koss CA, Baras DC, Lane SD, et al. Investigation of metronidazole use during pregnancy and adverse birth outcomes. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2012:AAC. 06477-11. Acessado em 25/01/2017. Disponível em: http://aac.asm.org/content/early/2012/06/25/AAC.06477-11.full.pdf+html
17. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
18. Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, et al. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. American journal of obstetrics and gynecology. 1995;172(2 Pt 1):525-9.
19. Piper JM, Mitchel EF, Ray WA. Prenatal use of metronidazole and birth defects: no association. Obstetrics & Gynecology. 1993;82(3):348-52.
20. Lamont RF, Nhan-Chang CL, Sobel JD, et al. Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis. American journal of obstetrics and gynecology. 2011;205(3):177-90.
21. Gravett MG, Nelson HP, DeRouen T, et al. Independent associations of bacterial vaginosis and Chlamydia trachomatis infection with adverse pregnancy outcome. JAMA : the journal of the American Medical Association. 1986;256(14):1899-903.
22. Myer L, Kuhn L, Stein ZA, et al. Intravaginal practices, bacterial vaginosis, and women's susceptibility to HIV infection: epidemiological evidence and biological mechanisms. Lancet Infect Dis. 2005;5(12):786-94.
23. Linhares I, Miranda S, Halbe H. Vaginose bacteriana, candidíase e tricomoníase. In: Halbe H (editor) - Tratado de Ginecologia. 1. Sao Paulo: Rocca; 2000. p. 1059-66.
24. Zamith R, Nicolau S, Baracat E, et al. Corrimento Genital. In: Baracat E, Lima G (editors) - Guia de medicina ambulatorial e hospitalar de ginecologia/UNIFESP/EPM. Sao Paulo: Manole; 2005. p. 105-22.
25. Giraldo PC, Passos MRL, Bravo R, et al. O frequente desafio do entendimento e do manuseio da vaginose bacteriana. J Bras Doenças Sex Transm. 2007;19(2):84-91. Acessado em 25/01/2017. Disponível em: http://www.dst.uff.br//revista19-2-2007/5.pdf
26. Erickson SH, Oppenheim GL, Smith GH. Metronidazole in breast milk. Obstetrics and gynecology. 1981;57(1):48-50.
27. Kissinger P, Mena L, Levison J, et al. A randomized treatment trial: single ver-

sus 7-day dose of metronidazole for the treatment of Trichomonas vaginalis among HIV-infected women. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010;15(55):565. Acessado em 25/01/2017. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3058179/pdf/nihms-229464.pdf

28. Shiozawa P, Cechi D, Figueiredo MA, et al. Tratamento da candidíase vaginal recorrente: revisão atualizada. Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo. 2007;52(2):48-50. Acessado em 25/01/2017. Disponível em: http://www.fcmscsp.edu.br/files/vlm52n2_3.pdf

29. De Vasconcelos C, Silva N, Batista P, et al. Estudo comparativo entre terapia oral e local no tratamento de corrimentos vaginais: candidíase, tricomoníase e vaginose bacteriana. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research - BJSCR. 2016;15(1):6. Acessado em 25/01/2017. Disponível em: http://www.repositorio.ufop.br/bitstream/123456789/6647/1/ARTIGO_EstudoComparativoTerapia.pdf



INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

Ceres Nunes de Resende Oyama
Lívia Custódio Pereira
Rubens Ricardo Brito Coimbra

Prevenção depende muitas vezes de intervenções assistenciais, comportamentais, educacionais e socioculturais. Sem tratamento, podem evoluir com complicações sérias como infertilidade e câncer cervical

24 Infecções sexualmente transmissíveis

Ceres Nunes de Resende Oyama
Lívia Custódio Pereira
Rubens Ricardo Brito Coimbra

As infecções sexualmente transmissíveis (IST) são um importante problema de saúde pública em todo o mundo, tanto pela sua alta prevalência quanto pela forma de transmissão, cuja prevenção depende muitas vezes de intervenções não só assistenciais como comportamentais, educacionais e até socioculturais. Embora na maioria dos casos exista tratamento eficaz, as IST quando não tratadas podem evoluir com complicações sérias, como infecções crônicas do trato genital, infertilidade, câncer cervical, e aumento do risco de transmissão e aquisição do HIV. [1]

Infelizmente, o rastreamento de rotina de todas as pacientes é de custo proibitivo, especialmente nos países com recursos restritos. Contudo, protocolos de triagem de pacientes assintomáticas pertencentes a determinados grupos de risco são importantes e têm se mostrado eficazes. Além disso, a abordagem sindrômica no diagnóstico e tratamento das IST pode ser racional em determinadas situações, por ser realizada com base na apresentação clínica, e por agrupar as doenças pelos sintomas em comum em grandes grupos, tais como: síndrome do corrimento vaginal ou uretral ou doença genital ulcerativa. No entanto, muitas pacientes têm doença assintomática, o que torna o diagnóstico difícil aumentando o risco de complicações e de transmissão sustentada na comunidade.[1,2]

Neste capítulo, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento das IST específicas serão analisados em detalhe separadamente.

As infecções sexualmente transmissíveis relacionadas ao HPV e HIV serão abordadas em outros capítulos deste Manual.

De forma geral, esses três itens são importantes na abordagem das IST[2]:

- **História sexual**

- Parceiro novo nos últimos 60 dias
- História de multiplicidade de parceiros
- Presença de úlceras genitais
- Tipo de exposição sexual
- Frequência de uso de preservativo
- Idade da coitarca

- **Fatores de risco**

- Paciente com idade entre 15 – 24 anos
- Solteiras
- Historia prévia de IST
- Uso de drogas ilícitas
- Múltiplos parceiros sexuais
- Contato com profissionais do sexo
- Uso inadequado de preservativo

- **Rastreamento para HIV**
- Deve sempre ser realizado após o diagnóstico de qualquer IST

Abordaremos neste capítulo as IST em três tipos de manifestações:

- **IST que ocasionam úlceras genitais**
- **IST que ocasionam cervicites e uretrites**
- **IST extragenitais – hepatites**

AS QUE OCASIONAM ÚLCERAS GENITAIS

Introdução

As úlceras genitais podem ser de origem infecciosa ou não, mas na grande maioria dos casos a etiologia está relacionada com a transmissão sexual. Dentre as causas infecciosas, herpes genital e sífilis são as mais frequentes, enquanto donovanose e cancro mole ou cancroide são menos comuns. A prevalência de determinado agente depende da localização geográfica e do grupo populacional estudado.[3]

Infecções inespecíficas por fungos, vírus ou bactérias; lesões dermatológicas como dermatoses bolhosas, pênfigo, o eritema multiforme e a dermatite de contato; líquen plano erosivo; aftas; lesões traumáticas; erupção fixa por drogas e até mesmo lesões malignas, como o carcinoma espinocelular, podem estar associadas.[4]

Em pelo menos 25% dos pacientes com úlcera genital não há confirmação laboratorial do agente etiológico. Embora o diagnóstico específico nem sempre seja possível, a presença de úlcera genital está associada a elevado risco de transmissão e aquisição do HIV e tem sido descrita como a principal causa para a difusão do vírus nas populações de maior vulnerabilidade. Portanto, o diagnóstico e tratamento imediato dessas lesões constitui uma medida de prevenção e controle da epidemia de HIV.[3,4,5]

Classificação

Agentes etiológicos sexualmente transmissíveis responsáveis por úlceras genitais:

- Herpes simplex vírus – herpes genital
- Trepomena *Pallidum* - sífilis
- *Chlamydia trachomatis sorotipos* L1-3 – linfogranuloma venéreo
- *Haemophilus ducreyi* – cancroide
- *Klebsiella granulomatis* – donovanose

Etiologias não infecciosas:

- Doença de Behçet – principal diagnóstico diferencial – é uma doença inflamatória crônica, de etiologia incerta, caracterizada por úlceras também na cavidade oral, uveíte e sintomas sistêmicos.[6]
- Neoplasias de vulva
- Alérgica - Dermatite de contato
- Trauma

HERPES GENITAL

Introdução

Herpes genital é uma doença viral crônica determinada pelos herpes vírus 1 (HSV-tipo1) e 2 (HSV-tipo2). A maioria das lesões genitais herpéticas são causadas pelo HSV-tipo2, porém um número crescente de casos vêm sendo atribuído ao HSV-tipo1 – sexo oral. Muitas pacientes são portadoras assintomáticas do vírus, porém contaminantes, o que aumenta substancialmente a transmissibilidade da doença.[4,7,8,9,10,11]

Epidemiologia

A infecção pelo HSV-tipo2 é doença de distribuição universal, sendo a causa mais comum de úlcera genital na população entre 15-49 anos. Cerca de 50-90% dos adultos têm anticorpos circulantes contra HSV-tipo1; e 20-30% contra HSV-tipo2. A transmissão se dá através do contato sexual (oral, anal ou vaginal) com indivíduo portador do vírus, a partir da superfície mucosa ou lesão infectante. As pacientes portadoras do HSV-tipo2 têm três vezes mais chances de contrair o vírus HIV.[4,9,10]

Classificação

a) Primoinfecção herpética: Em geral subclínica (63-87%) e a paciente torna-se portadora assintomática do vírus. Nos casos sintomáticos, após período de incubação de 4-7 dias, observa-se lesões eritemato-papulosas de 1mm a 3 mm de diâmetro, localizadas mais frequentemente nos pequenos lábios, clitóris, grandes lábios e fúrcula vaginal, que rapidamente evoluem para vesículas agrupadas com conteúdo citrino, que se rompem dando origem a ulcerações, muito dolorosas. A adenopatia inguinal bilateral está presente em 50% dos casos. Quando presente, a cervicite herpética cursa com corrimento genital aquoso. Podem ocorrer sintomas gerais como febre, astenia, mialgia e disúria. O quadro é mais agressivo e longo, de até três semanas, porque ainda não houve tempo para resposta imunológica. Após esse período, o vírus entra em estado de latência em gânglios de nervos cranianos ou medulares.

b) Herpes recidivante: após a primo-infecção genital por HSV-2 ou HSV-1, 90 e 60% dos pacientes, respectivamente, desenvolvem novos episódios em até um ano. Estes ocorrem por reativação dos vírus, por diversas causas (estresse físico ou emocional, imunodeficiência, uso prolongado de antibióticos, mudanças hormonais do ciclo menstrual, exposição à radiação ultravioleta etc), que migram através dos nervos periféricos, atingem a pele ou mucosa e produzem a erupção do herpes simples recidivante.

O quadro clinico é menos intenso que o observado na primoinfecção, precedido de pródromos característicos: aumento de sensibilidade, prurido, "queimação" e "fisgadas" nas pernas, quadris e região anogenital.

As lesões recorrentes tendem a ocorrer na mesma localização da lesão inicial e regridem espontaneamente em 7 a10 dias, com ou sem cicatriz, tornando-se menos intensas e frequentes com o passar do tempo.

Em pacientes infectadas pelo HIV, as manifestações são atípicas, com lesões ulceradas ou hipertróficas, de grandes dimensões e maior duração.[4,9,10]

Diagnóstico:

- Clínico: eminentemente clinico, com base na história clínica e identificação das lesões características.

- Laboratorial:

- PCR: método *gold standard* para o diagnóstico pela alta especificidade e sensibilidade, porém de pouca acessibilidade.
- Cultura em tecido: maior especifici-

dade, porém, não é método disponível na prática diária. Maior sensibilidade na fase vesicular.
-Sorologia: não se aplica na rotina diagnóstica, apenas para identificação de soroprevalência ou soroconversão.
- Diagnóstico citológico: em desuso
- Tzanck: visualização de multinucleação e balonização celular em lâmina fixada com álcool a 70%.
- Papanicolau: observação de inclusões virais, na fase vesicular. Baixa sensibilidade.[4,9,10,11]

A detecção da glicoproteína específica do HSV para determinar a etiologia da lesão pelo HSV-tipo2 pode ser utilizada em gestantes com a finalidade de se estabelecer medidas profiláticas da transmissão vertical, ou entre casais soro discordantes para o HIV, com o intuito de reduzir a transmissão horizontal.[8]

Tratamento:

- Medidas gerais: analgésicos ou anti-inflamatórios não esteroidais por via oral; e para evitar infecções bacterianas secundárias nas lesões genitais, pode-se utilizar topicamente soluções de permanganato de potássio 1:10.000 ou água boricada a 2%.

Não há comprovação de que o uso de preservativos diminua a transmissibilidade da herpes genital, mas é recomendada a higienização genital antes e após o coito.[4,8,9,10,11]

- Medicamentoso:

-Primoinfecção:
a)Aciclovir: 200mg, VO, 4/4h, 5-10 dias dias ou 400mg, VO, 8/8h, 5-10 dias; ou
b)Valaciclovir: 500mg-1g, VO, 12/12h, 5-10 dias; ou
c)Famciclovir: 250mg, VO, 8/8h, 5-10 dias

-Herpes recidivante: iniciar o tratamento ao aparecimento dos pródromos (aumento da sensibilidade, prurido, “queimação”).
a) Aciclovir: 800mg, VO, 8/8h, 2 dias ou 400mg, VO, 8/8h, 3-5dias ou 200mg, VO, 4/4h, 3-5 dias.
b)Valaciclovir: 500mg, VO, 12/12h, 3-5 dias.
c) Famciclovir: 1g, VO, 12/12h, 1 dia ou 250mg, VO, 12/12h, 5 dias ou 125mg, VO, 12/12h, 3-5 dias.

- Supressão: caso ocorram seis ou mais episódios da doença em um ano recomenda-se terapia de supressão diária com doses menores de antivirais por 6-12 meses
a) Aciclovir: 400mg, VO, duas vezes ao dia.
b) Valaciclovir: 500-1000mg, VO, uma vez ao dia.
c) Famciclovir: 250mg, VO, duas vezes ao dia.[4,9,10,11]

- Herpes e gestação:

As gestantes portadoras de herpes simples apresentam risco acrescido de complicações obstétricas e neonatais. A transmissão vertical pode ser transplacentária (rara - 1:3500 gestações), ascendente (nos casos de bolsa rôta) ou na passagem pelo canal de parto. No início da gestação, a primo-infecção herpética incrementa a ocorrência de abortamento espontâneo, o que não ocorre nos casos recorrentes. No 2º e 3º trimestres

de gestação, aumenta a incidência de parto prematuro e baixo peso neonatal . Após uma primo-infecção durante a gestação, as recorrências assintomáticas são mais comuns, tornando assim a infecção neonatal mais provável. Como o maior risco de transmissão do vírus acontece no momento da passagem do feto pelo canal de parto (aproximadamente 50% dos casos), recomenda-se a cesariana em todas as mulheres com lesões genitais ativas ou sintomas prodrômicos (dor e/ou ardência vulvar) no momento do parto. Apesar do risco de transmissão vertical e intraparto, não há indicação até o momento para o rastreamento do status sorológico materno. O uso materno de terapia antirretroviral - aciclovir ou valaciclovir (esta somente no final da gestação) está indicada nos casos de primo-infecção e na herpes recidivante, reduzindo as taxas de cesariana e a morbidade neonatal.[4,9,10]

SÍFILIS

Introdução

A sífilis, também chamada de cancro duro ou lues, é doença sistêmica, causada pela espiroqueta Treponema pallidum.[12,13,14,15,16,17]

Epidemiologia

O Ministério da Saúde registrou a ocorrência de 65.878 casos de sífilis na população brasileira em 2015.[12] No Distrito Federal, foram 655 casos.[12,13] A transmissão se dá quase que exclusivamente através do contato sexual com pacientes com lesões genitais ativas, pois estas são ricas em espiroquetas, altamente infectantes. Na sífilis congênita, a transmissão se dá por via hematogênica. A infecção por transfusão é rara nos dias atuais. A sífilis curada não confere imunidade e pode-se contrair nova infecção tantas vezes quantas for exposta a ela. A ocorrência da sífilis facilita o contágio pelo HIV.[14,15,16]

Classificação

Divide-se em:

a) Sífilis primária: manifesta-se após período de incubação de 10 a 90 dias, em média 21 dias, com o aparecimento de lesão genital ulcerada, quase sempre única, indolor, de bordos endurecidos e fundo limpo - o cancro duro ou protossifiloma, acompanhado de adenite satélite, igualmente indolor, que desaparecem após 2-6 semanas, sem deixar cicatriz.
b) Sífilis secundária: inicia de 6 semanas a 6 meses após o contato, com a presença da roséola sifilítica – exantema morbiliforme não pruriginoso e posteriormente, de lesões papulosas palmo-plantares, placas mucosas, adenopatia generalizada, alopecia em clareira e os condilomas planos. Pode haver comprometimento ocular (uveíte). As lesões desaparecem sem cicatrizes após 4-12 semanas.
c) Sífilis terciária: surge após 2-40 anos do contato inicial. Compreende as formas cutânea (lesões gomosas e nodulares), óssea (osteíte gomosa, periostite, osteíte esclerosante), cardiovascular (aortite sifilítica) e nervosa (meningite, goma do cérebro ou da medula até paralisia geral e tabes dorsalis).

De acordo com o tempo de evolução, a sífilis pode ser classificada em recente (até 1 ano de evolução) e tardia (+ de 1 ano de evolução).

Pode ser latente, se evoluir sem sintomatologia clínica, apenas com testes sorológicos positivos. A sífilis latente pode ser recente ou tardia, de acordo com o tempo de evolução e se este é desconhecido, caracteriza a sífilis latente de duração indeterminada.

Sífilis recente: primária, secundária e latente recente.

Sífilis tardia: terciária, latente tardia e latente de duração indeterminada. [14,15,16]

Diagnóstico

Na escolha do teste laboratorial a ser utilizado, é importante considerar o provável estágio de sífilis a ser diagnosticado, pois no início da infecção ainda não houve tempo suficiente para a produção de anticorpos e o ideal é que seja realizada a pesquisa direta do *T. pallidum*.

- Pesquisa do treponema em campo escuro ou por pesquisa direta com material corado: no exsudato ou raspado das lesões cutâneo-mucosas.
- Teste rápido de sífilis: teste imunocromatográfico, treponêmico, para detecção de anticorpos treponêmicos específicos. Exame de triagem, prático e de fácil execução, sem a necessidade de estrutura laboratorial. Casos positivos devem ser confirmados com os testes laboratoriais. Em caso de gestante com teste positivo, o tratamento deve ser iniciado imediatamente.
- Teste sorológico não treponêmico: VDRL (Veneral Disease Research Laboratory). Utilizado para *screening* populacional, com alta sensibilidade e baixa especificidade. Há ocorrência de falso-positivos em portadores de doenças autoimunes, tuberculose, gravidez, idosos e usuários de drogas injetáveis. Precisa ser confirmado através do teste sorológico treponêmico. O incremento ≥ 4 vezes o valor inicial (Ex: 1:4 para 1:16) dos títulos de VDRL, correlacionam-se com a atividade da doença e são utilizados para seguimento clínico.
- Teste sorológico treponêmico: FTA-ABS (Fluorescent treponemal antibody absorbed). Tem alta especificidade e confirma o diagnóstico de sífilis.

Deve-se lembrar que quanto mais tardios o diagnósico e o tratamento, maior será a possibilidade de o resultado do teste permanecer reagente para sempre. Porém, os títulos dos testes não treponêmicos serão baixos (entre 1:2 a 1:4) e os testes treponêmicos serão reagentes. Não há necessidade de retratamento.[14,15,16,17]

Tratamento

a) Sífilis primária, secundária e latente recente: Penicilina G Benzatina 2.400.000 UI IM – dose única (1.200.000 UI em cada glúteo).
Alternativas em caso de alergia à Penicilina: Doxiciclina 100mg VO 12/12h por 15 dias; Ceftriaxona 1g/dia EV ou IM por 8-10 dias ou Azitromicina 2g VO em dose única.

b) Sífilis terciária, latente tardia e latente de duração indeterminada: Penicilina G Benzatina 7.200.000 UI IM

– 3 doses semanais de 2.400.000 UI (1.200.000 UI em cada glúteo).
Alternativas em caso de alergia à Penicilina: Doxiciclina 100mg VO 12/12h por 30 dias ou Ceftriaxona 1g/dia EV ou IM por 8-10 dias.

c) Neurossífilis: Penicilina G Cristalina 3-4 milhões UI 4/4h, por 14 dias.
Alternativa em caso de alergia à Penicilina: Ceftriaxona 2g/dia EV ou IM por 10-14 dias.

d) Tratamento do parceiro sexual assintomático:
Penicilina G Benzatina 2.400.00 UI IM em dose única (1.200.000 UI em cada glúteo).

Nas primeiras 24h após a primeira dose de penicilina, principalmente na sífilis secundária, a paciente pode apresentar a Reação de Jarisch-Herxheimer, caracterizada por febre, artralgia e mal-estar. Essa reação não configura alergia à penicilina e ocorre em resposta ao derrame de proteínas e de outras estruturas dos treponemas mortos pela penicilina na corrente sanguínea.

Os pacientes devem ser acompanhados a cada 2-3 meses no primeiro ano, 6 meses no segundo ano e as gestantes mensalmente, para avaliação quanto a possibilidade de falha terapêutica (elevação de títulos dos testes não treponêmicos) e a necessidade de retratamento.[14,15,16]

Sífilis e gestação

A sífilis na gravidez pode causar aborto, além de cegueira, surdez, deficiência mental, malformações e até a morte do feto. Por isso, o rastreamento das gestantes com o teste não treponêmico (VDRL), deve ser universal. É realizado na primeira consulta de pré-natal, sendo, nos casos positivos, realizada a confirmação pelo teste treponêmico - FTA–ABS.

O teste deve ser repetido no terceiro trimestre (entre 28 e 32 semanas de gestação), no momento do parto e em caso de abortamento. Nenhum recém nascido deve receber alta hospitalar sem a definição do status sorológico da mãe.

O tratamento da gestante deve ser realizado de acordo com estádio da doença seguindo o mesmo regime dos pacientes adultos. Em caso de alergia à penicilina deve-se sempre tentar a dessensibilização.

Na impossibilidade, utilizar Eritromicina 500mg de 6/6h por 14 dias na sífilis recente e 30 dias na tardia ou o esquema alternativo com Ceftriaxona.

Embora não exista evidência científica que uma segunda dose de penicilina G benzatina, uma semana após a dose inicial, nos casos de sífilis primária, secundária ou latente recente, traga benefício adicional ao tratamento para gestantes, alguns manuais a recomendam.[14,15,16]

LINFOGRANULOMA VENÉREO

Definição

O linfogranuloma venéreo (LGV) ou linfogranuloma inguinal, ou “Bubão”ou Doença de Nicolas-Favre é uma doença linfoproliferativa causada pela bactéria *Chlamydia tracomatis* sorotipos L1, L2 ou L3.[1,2,19]

Epidemiologia

Fatores de risco principais seriam: soropositividade para o HIV, múltiplos parceiros sexuais, e sexo anal. Emergiu nos últimos 10 anos em regiões mais desenvolvidas como Estados Unidos, Austrália e Europa, na forma de proctite em homens que fazem sexo com homens (HSH)

Diagnóstico

Clínico

a) Fase de inoculação: caracterizada pelo aparecimento de pápula ou pústula na região vulvar, que evolui para úlcera indolor ou reação inflamatória no local da inoculação, a qual regride espontaneamente em 3 a 5 dias. O período de incubação é de 3 a 12 dias.

b) Fase de disseminação linfática regional: aparece após 1 a 6 semanas após o surgimento da primeira lesão e corresponde à extensão da infecção aos linfonodos regionais, com adenite inguinal, 70% das vezes unilateral.

c) Fase de sequelas: quando há drenagem de material purulento bubão, deixando cicatrizes e retrações. Proctocolite e manifestações intestinais podem ocorrer em pacientes com exposição retal, seguida de estenose. Podem ocorrer sintomas sistêmicos, como febre e artralgia.[1,2, 4,19]

Laboratorial

Pesquisa de *C. tracomatis* por PCR ou Captura híbrida é o método mais indicado. Testes para sorotipos específicos ainda não estão disponíveis. A coleta de material para cultura somente é positiva em 30% dos casos. A sorologia IgG positiva não consegue distinguir infecção atual ou passada, mas na presença de lesão clínica é suficiente para a suspeita diagnóstica, se títulos acima de 1/64. A aspiração da secreção e posterior imunofluorescência direta também pode ser utilizada para o diagnóstico. Em caso úlceras perianais ou sintomas sugestivos de proctite está indicada avaliação endoscópica do reto. [1,19]

Tratamento

Cirúrgico

Pode ser necessária drenagem ou exérese do bubão em casos extremos para evitar formação de úlceras ou fístulas crônicas, mas de regra a lesão regride com o tratamento clínico para clamídia.

Clínico [1,4,18,19]

	Droga	**Posologia**
Primeira escolha	Doxiciclina ou	100mg via oral de 12/12h por 21 dias
Outras opções	Azitromicina ou	1g via oral/sem por 3 semanas
	Eritromicina	500mg via oral de 6/6h por 21 dias
Gestantes e lactantes	Azitromicina ou Estearato de eritromicina nas doses acima	
Parceiros	Azitromicina 1g dose única ou doxiciclina 100mg 2x/dia por 7 dias	

CANCRO MOLE

Definição

Cancroide ou cancro mole é um tipo de úlcera genital causada pela bactéria Gram negativa *Haemophilus ducreyi*.[1,20]

Epidemiologia

Houve um declínio de sua incidência mundial nos últimos anos, ficando nos EUA e no Brasil em terceiro lugar dentre as causas de úlcera genital infecciosa. Em alguns países, ele já desapareceu, tornando-se cada vez mais raro. Entretanto, ainda é endêmico na África Subsahariana e no Caribe.[1,20,21]

Diagnóstico

- Clínico-presuntivo: pelas características das lesões e após excluir sífilis e herpes. Clinicamente manifesta-se com uma ou múltiplas úlceras dolorosas, hiperemiadas, com bordas irregulares e eritemato-edematosas, fundo purulento e irregular, recoberto por exsudato necrótico, amarelado, com odor fétido e com tecido de granulação ao fundo. Compromete principalmente a genitália externa, mas pode comprometer também o ânus e mais raramente a cavidade oral. São muito contagiosas e autoinoculáveis, e frequentemente múltiplas. Período de incubação é de 3-5 dias.[4]

- Laboratorial: pouco usado, mesmo em Serviços de referência para IST. São eles: Exame à fresco com pesquisa microscópica do *H.ducreyi* através de esfregaço do material obtido da úlcera; coloração pelo Gram – bacilos Gram negativos dispostos em cadeia; cultura e amplificação molecular (PCR), este ainda não disponível comercialmente.[1,4,20,21]

Tratamento clínico[1,4,21]

	Droga	Posologia
Primeira escolha	Azitromicina 500mg – 02 cp VO dose única ou Ceftriaxone 250-500mg IM dose única	
Outras opções (contraindicada para gestantes)	Ciprofloxacina	500mg VO 12/12h por 3 dias

DONOVANOSE

Definição

Donovanose ou granuloma inguinal é uma doença genital ulcerativa crônica causada pela bactéria Gram negativa intracelular *Klebsiella granulomatis* (anteriormente citada como *Calymmatobacterium granulomatis*).[1, 4,23]

Epidemiologia

Infecção sexualmente transmissível de baixa prevalência, embora seja endêmica em algumas áreas tropicais e subtropicais. No Brasil não é de notificação compulsória, sendo mais frequente na região Norte e na população com baixo nível socioeconômico. [1,4,23]

Diagnóstico

Clínico: Caracteriza-se por lesões únicas ou múltiplas granulomatosas e ulcerovegetantes na região genital, perianal ou inguinal, de evolução lenta e progressiva, indolor e sem linfadenopatia regional. Granulomas subcutâneos também podem ocorrer. As lesões são altamente vascularizadas (vermelho-vivo) e sangram facilmente ao toque. A apresentação clínica também pode incluir variantes hipertróficas, com necrose, ou esclerose. Infecção extragenital pode ocorrer com a extensão da infecção para a pelve, para os órgãos abdominais, ossos, ou para cavidade oral. O período de incubação é em torno de 50 dias (variando de 3 dias a 6 meses).[1,23]

Laboratorial: A identificação do micro-organismo causador é difícil. Não existe teste de biologia molecular compatível até o momento.

O diagnóstico de certeza é dado pela visualização dos Corpúsculos de Donovan (inclusões bacterianas no interior de macrófagos) em material de biópsia. [22,23]

Tratamento clínico: por três semanas ou até a regressão das lesões:[1,4, 23]

Tipo	Droga	Posologia
Escolha	Doxiciclina	100mg 12/12/h VO por 3 sem
Alternativas	Azitromicina	500 mg 02cp/sem VO por 3 sem
	ou	
	Ciprofloxacina 750mg	12/12h VO por 3 sem
	ou	
	Sulfametoxazol-trimetoprim (800/160mg)	12/12h VO por 3 sem
	ou	
	Eritromicina	500mg de 6/6 h VO por 3 sem
Associar	Aminoglicosídeo (gentamicina)	gentamicina 1 mg/kg IV a cada 8 horas; em alguns casos mais graves
Gestantes	Estearato de eritromicina ou azitromicina	
HIV +	Não há diferença	

- O tratamento deve ser prolongado até a remissão completa das lesões.
- Recidivas podem aparecer até 6-18 meses pós terapia[1]

Resumo para o diagnóstico diferencial das lesões:[3,4]

	Característica da úlcera	Linfadenopatia
HERPES	Uma ou mais vesículas dolorosas, que se rompem em úlceras de fundo raso e brilhante, recidivante; pode vir acompanhada de disúria e sintomas sistêmicos (mialgia e febre)	Regional, dolorosa
SÍFILIS	Única, indolor endurecida, bem delimitada	Endurecido e indolor
LINFOGRANULOMA	Inicia com úlcera única, indolor, de fundo raso, que regride rapidamente	Uni ou bilateral, dolorosa, flutuante e supurativa (bubão)
CANCRO MOLE	Pápulas isoladas ou confluentes que se rompem em úlceras dolorosas profundas e com fundo sujo e purulento, bordas elevadas e violáceas.	50% com adenopatia unilateral, dolorosa e pode ser supurativa.
DONOVANOSE	Úlcera única ou múltipla, indolor	Pseudobulbão ou ausente

DOENÇAS QUE CAUSAM URETRITE E CERVICITE

A cervicite mucopurulenta ou endocervicite é a inflamação da mucosa endocervical (epitélio colunar do colo uterino).

Os agentes etiológicos mais frequentes são *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae*[1,4]

CLAMÍDIA

Introdução

É uma bactéria gram negativa, intracelular. A infecção por *Chlamydia tracomatis* é do tipo bacteriana sexualmente transmissível crônica mundialmente mais frequente.

Acomete preferencialmente homens e mulheres jovens, com menos de 25 anos.

Uma proporção significativa de pacientes é assintomática (cerca de 70%), proporcionando assim um reservatório permanente da infecção.[25]

Sequelas importantes como infertilidade, dor pélvica crônica e complicações obstétricas tais como gestação ectópica e corioaminionite podem estar relacionadas com essa infecção.

Epidemiologia

Em 2012, a incidência mundial foi de aproximadamente 131 milhões de casos/ano, nos Estados Unidos cerca de 4 milhões e no Brasil 2 milhões de casos/ano.

A incidência global está em 38 para cada 1000 mulheres e 33 para cada 1000 homens. A prevalência é maior em mulheres e em adolescentes e varia de acordo com o grupo estudado.

Estudos sugerem uma prevalência global 128 milhões, afetando 3- 4,2% das mulheres e 2,7% dos homens, podendo chegar até a 30% em grupos de maior risco.[1,7,24,25]

Estudo multicêntrico nacional encontrou prevalência de 9,8% nas gestantes entre 15-24 anos.[4,27]

Fatores de risco

- Idade: fator de risco mais importante e principal indicação para o rastreamento de rotina - adolescentes e jovens com idade < 25 anos.
- Multiplicidade de parceiros (2 ou mais parceiros no último ano) ou parceiro novo nos últimos 90 dias - a taxa de transmissibilidade é de 20-65% com um contato com parceiro contaminado.
- Estado civil: solteiras
- Uso inconsistente de métodos de barreira
- Ectopia do colo uterino, por maior exposição do epitélio cilíndrico
- Menor nível de escolaridade e sócio econômico
- História de IST prévia.

Diagnóstico

Diagnóstico clínico: Aproximadamente de 75% das pacientes infectadas são assintomáticas, tanto homens como mulheres. Na ocorrência de manifestações clínicas as mais frequentes são[1]:

- Epididimite no homem; e uretrite no homem ou na mulher- os sintomas são semelhantes à infecção urinária, evidencia-se piúria no exame de urina, mas a urocultura é negativa.
- Cervicite na mulher – ocorre em 50% das portadoras, geralmente o colo uterino está friável e sangrante à coleta endocervical e com secreção mucopurulenta.
- Doença inflamatória pélvica (DIP) e hidrossalpinge - Cerca de 15-30% das mulheres com infecção por clamídia desenvolverão DIP, se não tratada.
- Salpingite em 7% das portadoras; sendo que 10 a 40% dos casos de infertilidade por obstrução tubária são por infecção por clamídia.
- Peri hepatite (Síndrome de Fitz-Hugh-Curtis) – inflamação da cápsula hepática e do peritônio adjacente, ocorre em 5 a 15% das pacientes com doença inflamatória pélvica.
- Gestação: A infecção por clamídia na gestação pode estar presente em 20% das gestantes, a maioria em mulheres com idade < 25 anos, com uma probabilidade de infecção fetal de 60 a 70%. A infecção por clamídia não tratada pode aumentar o risco para a mãe de amniorrexe prematura e coriooamnionite; e para o recém-nascido de baixo peso ao nascer; conjuntivite em 20 a 50% e pneumonia em 10 a 20%.[24, 26]

Exame físico: Exame especular - fácil, barato e de grande valia: A visualização de colo uterino com ectopia friável e sangrante e secreção amarelada saindo pelo orifício endocervical é característica de cervicite. Colo uterino de aparência normal e secreção translúcida não excluem a possibilidade de infecção.[1,25]

Diagnóstico laboratorial: Nos últimos anos houve sensível modificação no diagnóstico laboratorial para *C.trachomatis*, evoluindo preferencialmente para métodos de biologia molecular com amplificação de DNA – NAAT, considerado método de escolha[25]:

- Pesquisa de DNA - PCR (NAAT); Captura híbrida ou Teste rápido por PCR *real time*: Secreção uretral ou endocervical ou no exame de urina (primeiro jato). Alta sensibilidade e

especificidade; fácil coleta e interpretação. (25)

- Sorologia- elevação da IgG pode não significar imunidade de longa duração, mas infecção persistente ou reinfecção. Existe o risco de reação cruzada com outras espécies de clamídia. É considerado positivo e deve ser tratada quando IgG > 1/64 ou elevação em quatro vezes da titulação em 15 dias. Os títulos acima de 1/128 aumentam significativamente o risco de dano tubário.
- Métodos menos utilizados atualmente:

- Citologia: infecção da mucosa induz uma resposta inflamatória local, que é caracterizada por linfócitos e células mononucleares, presença de "Células de Gupta".
- Imunofluorescência direta da secreção uretral ou endocervical.
- Swab e Cultura da secreção vaginal/ endocervical

Tratamento

O tratamento de todas as pacientes infectadas por clamídia em suas diversas apresentações (região genital, uretral, anorretal e LGV), parceiros e gestantes constitui-se, basicamente, em recomendações essenciais para prevenção da transmissão, da reinfecção, da infecção neonatal e das complicações obstétricas e perinatais:[1,4, 25]

INFECÇÃO POR CLAMIDIA		
Opções	Droga	Posologia
Infecção anogenital não complicada	1ª Doxiciclina	100mg de 12/12h por 7 dias
	2ª Azitromicina	1g dose única
Outras opções	• levofloxacina	500mg VO/ dia por 7 dias
	• oflofloxacina	400mg de 12/12h por 7 dias
	• eritromicina base	500mg de 6/6h por 7dias
SITUAÇÕES ESPECIAIS		
Parceiros	Azitromicina	1g dose única
Gestantes	1ª Azitromicina	1g dose única
	2ª Amoxicilina	500mg de 8/8h por 7 dias
	3ªEstearato de eritromicina	500mg de 8/8h por 7 dias
LGV	1ª Doxiciclina	100mg de 12/12h por 21dias
	2ª Azitromicina	1g dose única/sem por 3 sem

Rastreamento[1,4,5,24,26]

Mostrou-se custo-efetivo em vários países que o adotaram

- **Objetivos**

-Reduzir o tempo de duração da doença e com isso a transmissibilidade em 10-16% das infecções evoluem com sequelas

-Redução em 35% da DIP e suas complicações

- **Indicações**

-Gestantes;

-Mulheres sexualmente ativos com

idade <ou = 25 anos ;
-Pacientes com um novo parceiro nos últimos 90 dias, uso inadequado de preservativo ou em caso de diagnóstico de IST prévia ou atual;
-Pacientes com ectopia hipertrófica friável; escape em uso de contracepção hormonal ou DIU; muco endocervical turvo na primeira fase do ciclo; história ou investigação de infertilidade; e parceiro com secreção uretral ou história de epididimite ou uretrite.

O controle de cura não está indicado de rotina, exceto em gestantes. Deve ser realizado após pelo menos 3 semanas e em pacientes com permanência dos sintomas.

GONOCOCO

Introdução

Gonorreia ou blenorragia, ou "gota matutina", é uma doença infecciosa de transmissão sexual causada pela bactéria diplococo Gram negativa *Neisseria gonorrhoeae*, cuja manifestação clínica difere muito do homem para a mulher, podendo ser assintomática ou responsável por cervicite, endometrite e até doença inflamatória pélvica. As maiores complicações estariam ligadas aos aspectos reprodutivos, como: obstrução tubária, gestação ectópica, infertilidade e conjuntivite neonatal.[1,4]

Epidemiologia

Nos Estados Unidos são estimados 820.000 casos/ano, no Brasil 1,5 milhões de casos/ano e no mundo 78 milhões de casos. Ocorre com proporção maior em mulheres do que em homens, pois estes, geralmente sintomáticos, procuram assistência medica imediata e são logo tratados. A prevalência geral na população é de 0,4%. O rastreamento anual de rotina está indicado para mulheres com vida sexual ativa abaixo de 25 anos, ou pacientes com alto risco para a infecção (parceiro recente, múltiplos parceiros ou parceiro com uretrite), ou em caso de diagnóstico de outra IST.[1,7,28]

Diagnóstico

Diagnóstico clínico:

-Período de incubação: 2-5 dias
-Assintomática: 50% das pacientes
-Cervicite mucopurulenta – O colo uterino é o local mais comum de infecção pela N gonorrhoeae. Os principais sintomas são cervicite com mucosa endocervical edemaciada, hiperemiada e sangrativa ao toque da espátula; leucorreia mucopurulenta saindo pelo orifício externo do colo uterino. Dor pélvica, disúria e dispareunia podem estar presentes.
-Uretrite gonocócica – pode ocorrer na ausência de doença inflamatória pélvica e é responsável por até 10% dos casos de disúria em mulheres.
-Faringite gonocócica – prevalência é de 5 a 20% nas pacientes infectadas.
-Inflamação nas Glândulas de Bartholin e de Skene.
-Doença inflamatória pélvica – 10 a e 40% das pacientes infectadas. Os sintomas da DIP incluem dor pélvica/abdominal, sangramento vaginal anormal, e dispareunia. Muitas vezes, os sintomas aparecem no período menstrual ou logo após.[1,29]

Diagnóstico laboratorial:

-Bacterioscopia – Gram: a presença de bactérias diplococos Gram negativos intracelulares é diagnóstico da infecção. Se negativa, não exclui. Sensibilidade de apenas 30% [4]
-Cultura de secreção endocervical: meio de Thayer-Martin
-Métodos de biologia molecular (NAAT): PCR (método mais sensível) e Captura híbrida. O material pode ser coletado da secreção endocervical na mulher, uretral em homens ou no primeiro jato de urina, em ambos os sexos.[1,4,7,29]

Tratamento da infecção gonocócica anogenital não complicada:

	Droga	Posologia
Primeira escolha	ceftriaxone	250-500mg IM dose única**
Segunda opção ou pacientes alérgicas	ciprofloxacina***	500mg VO dose única
Terceira opção	Cefixima	400mg VO dose única
Dual Therapy	Azitromicina****	500 mg 2cp dose única
Gestantes	Ceftriaxone ou azitromicina se alérgica	
HIV +	Não há diferença	

Recomenda-se sempre associar tratamento para clamídia.[1,4]
** A dose de ceftriaxone varia de 250mg[1,28] a 500mg[4]
*** Alguns países, como os EUA, e alguns estados no Brasil (RJ, MG e SP) já identificaram bactérias resistentes à ciprofloxacina, devendo-se, portanto, ser evitado seu uso nessas regiões.[1,4]
**** Dual Therapy- a azitromicina deve ser associada a um dos 3 esquemas terapêuticos anteriores, mesmo em caso de DNA para Clamidia negativo, em virtude da alta possibilidade de resistência bacteriana às quinolonas e para prevenção de futura resistência às cefalosporinas.[1,4,28]

MICOPLASMA

Introdução

Dentre as mais de 120 espécies da família Mollicutes, composta por 5 gêneros (Mycoplasma, Ureaplasma, Acholeplasma, Anaeropplasma e Asteroplasma), há espécies que estão bem estabelecidas como patógenos em humanos. São: Mycoplasma *pneumoniae*; Mycoplasma *hominis*; Ureaplasma *urealyticum* e Mycoplasma *genitalium* [30,31]

Epidemiologia

O mecanismo pelo qual os micoplasmas produzem infecção no ser humano está se tornando cada vez mais conhecido. O M. *hominis* faz parte da flora vaginal e uretral de cerca de 20 a 50 % de homens e mulheres sexualmente ativos. Este percentual aumenta com a puberdade numa proporção diretamente relacionada ao número de parceiros, sendo as mulheres mais susceptíveis à colonização e os homens geralmente assintomáticos.[31]

Mais recentemente, a infecção pelo Mycoplasma *genitalium* tem se mostrado a mais importante dentre os outros estudados anteriormente. É um anaeróbio facultativo da flora genital e emergiu atualmente como um grande responsável pelas uretrites não gonocócicas e não clamídicas em homens, com uma prevalência de 30-40% dos casos. A prevalência em mulheres sexualmente ativas pode variar em 1-6%. Está associado a cervicite, endometrite, infertilidade, aumento da susceptibilidade de contrair HIV e desfechos perinatais negativos. Estudos mais recentes mostram uma relação forte com a DIP.[30]

Manifestações clínicas

- Metade das mulheres são assintomáticas
- Manifestações ginecológicas: Sinusiorragia, cervicite, sangramentos de escape e endometrite são 2 vezes mais frequentes neste grupo de pacientes[30]
- Manifestações urinárias: febre ou pielonefrite após cateterismo uretral ou cistoscopia;[32]
- Todas as espécies conhecidas de Mycoplasma estão relacionadas com impacto negativo na morbimortalidade perinatal, aumentando risco de corioaminionite, amniorrexe prematura e infecção puerperal.[32]

Diagnóstico

Clínico: sintomas são inespecíficos com febre insidiosa ou persistente após procedimentos genitourinários ou após tratamento para doença inflamatória pélvica com foco em clamídia e gonococo, sem resposta completa.[31]

Laboratorial: Métodos de biologia molecular – PCR para Mycoplasma hominis e para Ureaplasma em material de secreção endocervical, uretral ou urina. PCR para M genitalium - já está disponível.

Tratamento[1]

	Droga	Posologia
Primeira escolha	azitromicina ou	1g dose única**
	azitromicina	500mg VO no primeiro dia, seguido de 250mg/dia por 4 dias***
Outras opções	levofloxacina	500mg VO/ dia por 7 dias
	oflofloxacina	400mg de 12/12h por 7 dias
	eritromicina	500mg de 6/6h por 7dias
Parceiros	azitromicina	1g dose única
Gestantes	azitromicina	1g dose única

*doxicilina tem taxa de cura de apenas 37% - por isso não deve ser usada[1]

** dose única de 1g de azitromicina tem sido descrita como causa de resistência bacteriana e resposta terapêutica de 40-85%[1]

*** esquema mais recomendado atualmente[1]

INFECÇÕES EXTRAGENITAIS - HEPATITES

As hepatites virais têm como agentes etiológicos os vírus A, B, C, D e E. Dentre essas, as hepatites A, B e C são mais prevalentes e têm o contato sexual como importante forma de transmissão.

HEPATITE A

A hepatite A, causada pelo RNA vírus HAV, pode ocorrer esporadicamente ou em surtos no caso de contaminação da água e alimentos, devido à transmissão fecal/oral, o contato sexual também favorece a transmissão por essa via.

Possui período de incubação de 28 dias em média, podendo variar de 10 a 50 dias. O período de transmissibilidade, no qual o vírus é excretado pelas fezes, ocorre entre duas semanas antes e uma semana após o início dos sintomas[1,34]

Quadro clínico

A gravidade dos casos é proporcional à idade do paciente, ou seja, a infecção assintomática é mais comum em crianças. Nos adultos as manifestações clínicas costumam ser mais importantes, embora a doença seja autolimitada, com baixa taxa de mortalidade e raramente evolua para cronificação.

Os principais sinais e sintomas comuns aos tipos de hepatite aguda são: icterícia, febre, fraqueza, náuseas e vômitos, anorexia, dor abdominal e aumento do fígado à palpação abdominal.[33]

Diagnóstico

Os achados laboratoriais bioquímicos são: elevação das enzimas hepáticas, contagem normal de leucócitos ou leucopenia e hiperbilirrubinemia à custa do aumento da bilirrubina direta.

Os anticorpos contra o HAV aparecem logo no início da infecção. O pico do IgM ocorre durante a primeira semana e normalmente desaparece em 3 a 6 meses. A detecção de IgM no plasma de indivíduos com hepatite aguda é confirmação diagnóstica de infecção pelo HAV. Os títulos de IgG atingem pico após um mês do início da doença e podem persistir por toda a vida, conferindo imunidade contra uma reinfecção.

O diagnóstico também pode ser feito por identificação de partículas virais pela técnica de PCR, com a vantagem de tratar-se de exame com alta especificidade e sensibilidade, porém ainda com custo elevado e não disponível em todos os serviços de saúde.[33]

Tratamento

Consiste em medidas de suporte e sintomáticos na fase aguda da doença. A internação pode ser necessária em pacientes com quadro mais grave, portadores de hepatopatias crônicas e idosos. Antivirais não demonstraram eficácia[1,33]

Profilaxia

O vírus HAV é transmitido principalmente pelas fezes, a transmissão sanguínea é rara e a contaminação através da saliva não foi comprovada. A transmissão sexual do HAV se dá

pelo contato fecal-oral, por isso, o uso de preservativo pode não prevenir a contaminação. Possuem maior risco de contaminação pessoas com múltiplos parceiros, praticantes de sexo oral e coito anal. Além de medidas gerais de higiene pessoal, saneamento básico e controle da água e alimentos, a prevenção da hepatite A pode ser feita através da vacinação ou da administração de Imunoglobulina humana (IGH). A vacina é produzida a partir do vírus inativado e administrada em duas doses com intervalo de 6 a 12 meses a partir de 12 meses de idade. Entre adultos vacinados, 94 a 100% adquiriram proteção por anticorpos após a primeira dose, e 100% após a segunda dose.

A imunoglobulina humana quando administrada antes ou até duas semanas após a exposição ao HAV, confere proteção maior que 85% [1].

A vacina contra o HAV deve ser oferecida a todos os pacientes portadores de outras infecções de transmissão sexual. Os seguintes grupos têm, de forma geral, prioridade na indicação de receber a vacina: homossexuais, usuários de drogas ilegais e portadores de doenças hepáticas crônicas, inclusive hepatite B e C. Quanto ao restante da população que não faz parte dos grupos citados, uma medida custo efetiva, principalmente nos locais onde a prevalência da infecção seja alta, seria a realização de triagem sorológica para verificação de imunidade adquirida e administração da vacina na ausência de anticorpos.

No Brasil, a vacina de Hepatite A foi introduzida no calendário infantil em 2014, para crianças de 1 a 2 anos de idade. Além disso, essa vacina está disponível nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE), nas seguintes situações: hepatopatias crônicas de qualquer etiologia; portadores crônicos das hepatites B ou C; coagulopatias; crianças menores de 13 anos com HIV/AIDS; adultos com HIV/AIDS que sejam portadores das hepatites B ou C; doenças de depósito (doenças genéticas); fibrose cística; trissomias (como síndrome de Down); imunodepressão terapêutica ou por doença imunodepressora; candidatos a transplante de órgão sólido, cadastrados em programas de transplantes; transplantados de órgão sólido ou de medula óssea; doadores de órgão sólido ou de medula óssea, cadastrados em programas de transplantes; hemoglobinopatias (doenças do sangue).[1,35]

Em relação à profilaxia após a exposição ao vírus, nas pessoas que não foram previamente vacinadas, pode ser realizada através da administração de Imunoglobulina humana (0,2ml/Kg) ou da vacina, o mais rápido possível. Antes dos 40 anos, a vacina é preferível em relação à IGH devido à melhor performance e facilidade de obtenção e administração. Após os 40 anos, a primeira escolha é a IGH, pois neste grupo etário, os dados sobre a eficácia e segurança da vacina são escassos[1].

HEPATITE B

A hepatite B é causada pelo vírus HBV, cujo período de incubação varia de 6 semanas até 6 meses entre a contaminação e o início dos sintomas [1,33]. Embora o vírus seja encontrado em maiores concentrações no sangue, a transmissão também se dá através de

fluidos corporais, incluindo a saliva, o sêmen e a secreção vaginal, o que torna a doença uma infecção de transmissão sexual. HBV é mais infectante e mais estável no ambiente que o HCV e o HIV.

Do ponto de vista epidemiológico, atenção especial deve ser dada às gestantes, pois o parto é importante via de transmissão.

Quadro clínico

A hepatite B pode se apresentar como hepatite aguda em adultos. Aproximadamente metade das infecções recentes são sintomáticas com quadro clínico semelhante ao da hepatite A descrito anteriormente, e cerca de 1% dos casos evoluem com insuficiência hepática aguda e morte. Porém, em boa parte dos casos a infecção pode ser assintomática e evoluir para infecção crônica, cirrose e carcinoma hepático. A chance de cronificação é inversamente proporcional à idade, sendo de 90% se a infecção ocorre no primeiro ano de vida e de 30% antes dos 5 anos, enquanto em adultos ocorre entre 5 a 10% dos casos[36]. A incidência de cirrose e hepatocarcinoma entre os portadores de hepatite B crônica é de 15 a 25%[37, 38].

Diagnóstico

O diagnóstico da infecção pode ser feito por sorologia ou por técnicas de biologia molecular. De rotina, é utilizada a sorologia. Os testes de biologia molecular são utilizados para detectar a presença do ácido nucleico do vírus (DNA para o vírus da hepatite B e RNA para os demais vírus da hepatite), e devem ser realizados nos casos de testes sorológicos não conclusivos, e nos casos de acompanhamento de pacientes com doença crônica. Teste rápido para pesquisa de antígeno ou anticorpo são encontrados alguns centros de referência.[39]

Existem três sistemas antígeno-anticorpo relacionados à infecção pelo HBV, o conhecimento deles é importante para diferenciação diagnóstica entre infecção aguda, crônica, indivíduo vacinado e estado de replicação do vírus.

HBsAg: É o antígeno de superfície do vírus, presente tanto na infecção aguda quanto na infecção crônica, é a primeira evidência de infecção hepática (antes da elevação das enzimas na doença aguda), sua presença indica infecção e infectividade.

Anti-HBs: É um anticorpo específico contra o antígeno HBsAg. Normalmente aparece após o clareamento do HBsAg na infecção ou após a vacinação bem sucedida. Ocasionalmente o Anti-HBs pode aparecer antes do clareamento completo do HBsAg. O desaparecimento do HBsAg e o aparecimento do Anti-HBs indica cura da infecção, não infectividade e proteção contra infecção recorrente. Encontra-se positivo após soroconversão da vacina.

Anti HBc: É o anticorpo contra a proteína do capsídeo (parte interna do vírus que protege o genoma), chamada de core. IgM anti HBc aparece logo após a detecção do HBsAg, sua presença indica infecção aguda ou recém adquirida, persiste de 3 a 6 meses e pode reaparecer em casos de reagu-

dização de hepatite crônica. IgG anti HBc pode aparecer ainda durante a infecção aguda e persiste indefinidamente, quando ocorre a cura, ou cronificação. A presença isolada de IgG anti-HBc sem outros resultados sorológicos positivos pode indicar falso positivo ou infecção latente na qual o DNA do HBV é detectado por PCR.

HBeAg : O antígeno HBe é uma proteína solúvel presente exclusivamente na presença de HBsAg. Indica replicação viral e infectividade, sua presença no plasma por mais de três meses indica grande risco de desenvolvimento de hepatite crônica.

Anti-HBe: O aparecimento desse anticorpo, normalmente acontece após o desaparecimento do HBeAg e indica diminuição da replicação viral e da infectividade[36].

O quadro 1 é um resumo dos achados sorológicos na infecção pelo vírus HBV.

Quadro 1- Padrões sorológicos na infecção pelo HBV e interpretação[39,40].

HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	HBeAg	Anti-HBe	Interpretação
+	-	IgM	+	-	Hepatite B aguda
+	-	IgG	+	-	Hepatite B crônica com replicação viral ativa
+	-	IgG	-	+	Hepatite B crônica com replicação viral ausente ou baixa
+	+	IgG	+ ou -	+ ou-	Hepatite B crônica com anti-HBs heterotipico (10% dos casos)
-	-	IgM	+ ou -	-	Hepatite B aguda
-	+	IgG	-	+ ou -	Hepatite B curada (imunidade)
-	+	-	-	-	Vacinação (imunidade)
-	-	IgG	-	-	Falso positivo, infecção latente ou em passado remoto *

*a realização de PCR para detecção de DNA do HBV está indicada nessa situação para diferenciar falso positivo de infecção latente

Tratamento

O tratamento da doença aguda deve ser feito com medidas de suporte e assintomáticos, pois não há terapia para eliminação do vírus.

Todos os pacientes devem ser encaminhados para especialista com experiência no manejo da doença hepática crônica, o objetivo do tratamento é diminuir a progressão do dano hepático através da supressão da replicação viral[40].

O tratamento com terapia antiviral diminui o risco de cirrose, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular.[41]

Atenção especial deve ser dada a estes pacientes com relação ao rastreamento de carcinoma hepático, pois a detecção precoce melhora o prognóstico da doença.

Profilaxia

Além de medidas como uso de preservativo e cumprimento das normas de biossegurança entre profissionais em contato com sangue e outros fluídos corporais, a prevenção da hepatite B pode ser feita através da vacinação e da administração de Imunoglobulina.

A vacina é produzida pela tecnologia do DNA recombinante, sendo o esquema recomendado o de três doses nos meses 0, 2 e 6, que podem ser administradas a partir do nascimento, preferencialmente nas primeiras 12 h de vida. A vacina contra a hepatite B faz parte do calendário de vacinação da criança, do adolescente e do adulto e está disponível nas salas de vacina do Sistema Único de Saúde (SUS), que ampliou a oferta da vacina para a faixa etária de 30 a 49 anos. A vacina é ofertada também a grupos de maior vulnerabilidade, a saber: gestantes, após o primeiro trimestre de gestação; trabalhadores da saúde; portadores de doenças sexualmente transmissíveis (DST); bombeiros, policiais civis, militares e rodoviários; carcereiros de delegacia e de penitenciárias; coletadores de lixo hospitalar e domiciliar; comunicantes sexuais de portadores de hepatite B; doadores de sangue; homens e mulheres que mantêm relações sexuais com pessoas do mesmo sexo; pessoas reclusas; manicures, pedicures e podólogos; populações de assentamentos e acampamentos; populações indígenas; potenciais receptores de múltiplas transfusões de sangue ou politransfundidos; profissionais do sexo; usuários de drogas injetáveis; caminhoneiros.[33]

Entre adultos vacinados abaixo de 40 anos, 30 a 55% adquiriram proteção por anticorpos após a primeira dose, 75% após a segunda dose e mais de 90% após a terceira dose. Não há evidências de que seja necessária dose de reforço.[1,42]. Normalmente a vacina é bem tolerada, sendo as reações mais comuns, a dor, vermelhidão e edema do local de aplicação[1].

A imunoglobulina humana oferece proteção temporária (3 a 6 meses) e é utilizada nos casos de prevenção após a exposição ao vírus HBV, na dose de 0,06mL/Kg. Está disponível na rede pública de saúde e deve ser utilizada nas seguintes situações[1,33]: vítimas de abuso sexual; comunicantes sexuais de caso agudo de hepatite B; vítimas de exposição sanguínea (acidente pérfuro-cortante ou exposição de mucosas), quando o caso fonte for portador do HBV ou de alto risco; recém-nascidos de mãe sabidamente portadora do HBV. A IGH deve ser administrada por via intramuscular, juntamente com a primeira dose da vacina, porém em músculos diferentes.

Teste pré vacinação

A realização de teste sorológico pré vacinação em populações com alta prevalência esperada de infecção por HBV, pode otimizar o uso de recursos nas estratégias de vacinação. O Anti-HBc é o teste de escolha nessa situação, os indivíduos com Anti-HBc positivo devem ser testados para HBsAg, se o HBsAg for positivo, devem ser encaminhados para centro de referência. Se negativo, não é necessária nenhuma ação. A sorologia pode ser realizada imediatamente antes da

primeira dose da vacina, pois, não há risco maior de eventos adversos em doses adicionais da vacina em pessoas já imunizadas ou infectadas.[34].

Teste pós vacinação para avaliação de resposta

O teste sorológico para avaliação de resposta após a vacinação de adolescentes e adultos não é necessário; entretanto , é recomendado para indivíduos imunossuprimidos, ou que tem parceiro sexual HBsAg positivo, ou profissionais com risco elevado de exposição percutânea. Quando indicado, o anti HBs deve ser realizado 1 a 2 meses após a administração da última dose da vacina e pessoas com níveis de anti-HBs < 10 mil/mL podem ser revacinadas com o esquema completo de três doses[1,34].

HEPATITE C

A hepatite C é causada pelo RNA vírus HCV, identificado pela primeira vez na década de 80. Embora não existam dados exatos sobre a prevalência mundial da hepatite c crônica, estima-se que entre 130 e 150 milhões de pessoas sejam infectadas no mundo, com cerca de 500.000 óbitos por ano.[43] No Brasil a prevalência varia de 1,0 a 2,1% dependendo da região.[33] O período de incubação varia de 15 a 150 dias. A transmissão ocorre pelo contato com sangue contaminado, e é mais comum entre indivíduos usuários de drogas injetáveis. A transmissão sexual é considerada rara, e o risco é maior no caso de coinfecção com HIV, na presença de outras doenças sexualmente transmissíveis, em homens que fazem sexo com homens e entre usuário de cocaína.[1,34,45]

Quadro clínico

A grande maioria dos casos de infecção recente por HCV é assintomática ou apresenta sintomas leves, entretanto 85% dos casos evoluem para cronificação, e destes, 60 a 70% têm doença hepática ativa. Atualmente o HCV é o maior responsável por cirrose e transplante hepático no mundo ocidental. Muitos pacientes permanecem sem diagnóstico por anos, por não se apresentarem clinicamente doentes. [33].

Diagnóstico

O diagnóstico pode ser feito por detecção de anticorpos anti-HCV (técnica de ELISA, ou quimioluminescência) ou por biologia molecular (PCR). A presença de anticorpos anti-HCV é detectada a partir de 8 a 9 semanas de infecção, sendo que a soroconversão ocorre em 97% dos indivíduos infectados após 6 meses. É o teste indicado para os casos suspeitos. [1,46]

Os testes de biologia molecular podem ser qualitativos (detectam a presença do vírus e determinam o genótipo) ou quantitativos (determinam a carga viral) e são utilizados na prática clínica, tanto na hepatite B quanto na C, nas seguintes situações: confirmação diagnóstica; detecção da viremia; monitoramento terapêutico; avaliação de resposta virológica sustentada da hepatite crônica pelo vírus C; diagnóstico de acidente ocupacional; diagnóstico de transmissão vertical do vírus C; diagnóstico em imunossuprimidos; na suspeita de mutação pré-core do HBV

(pacientes HBeAg não reagentes para diferenciar portador inativo de pacientes com hepatite crônica); na suspeita de resistência à lamivudina.[33]

Tratamento

Todos os pacientes com diagnóstico confirmado devem ser encaminhados para um especialista, a elevação das enzimas hepáticas é diagnóstico de doença hepática ativa. No passado, o tratamento da hepatite C crônica visava a diminuição da replicação viral e a melhora da doença hepática, sem a possibilidade de cura. Atualmente, com a evolução das terapias antivirais, é possível o clareamento total do vírus, ou seja, a cura. É considerada erradicação do vírus quando os testes de PCR para detecção do RNA HCV forem negativos pelo menos 12 semanas após o término da terapia antiviral.[1,47,48]

Profilaxia

Não existe vacina ou imunoglobulina contra o vírus da hepatite C. A prevenção primária visa diminuir a possibilidade de contaminação pelo sangue, enquanto a prevenção secundária visa diminuir a progressão da doença hepática nos indivíduos portadores do vírus. Uma vez que, quanto antes for instituída a terapia antiviral, melhor é o prognóstico da doença hepática, a sorologia deve ser realizada sistematicamente em determinados grupos a fim de diagnosticar precocemente a infecção pelo HCV.

Faz parte desses grupos: Pessoas que receberam transfusão de sangue, ou transplantes de órgãos antes de 1992; pacientes HIV positivos (cerca de ¼ dos pacientes portadores de HIV são infectados por HCV); portadores de insuficiência renal crônica submetidos à hemodiálise; usuários de drogas injetáveis; pacientes portadores de outras doenças sexualmente transmissíveis; pacientes com elevação das enzimas hepáticas, alterações da função hepática ou com sintomas de hepatite; parceiros sexuais de portadores do vírus.[1,48].

A transmissão sexual do vírus entre casais heterossexuais é rara, estudo que acompanhou casais heterossexuais monogâmicos identificou incidência de transmissão de HCV por relação sexual de 0,07% por ano (IC 95% - 0,01-0,03), ou aproximadamente um a cada 190.000 contatos.[51] Não há recomendação de mudança nas práticas sexuais para pessoas portadoras de hepatite C com parceiro fixo, embora deva ser feito aconselhamento e discutido a realização do teste diagnóstico.[34]

Uma vez confirmado o diagnóstico, os portadores do vírus devem ser orientados a tomar as seguintes medidas[1].

1. não compartilhar seringas, agulhas ou objetos de uso pessoal, principalmente tesouras, alicates, lâminas de barbear, entre outros;
2. não doar sangue, sêmen, órgãos ou tecidos;
3. cobrir cortes ou feridas na pele;
4. usar preservativo,
5. superfícies domésticas e objetos contaminados com sangue devem ser higienizados com solução de 1 parte de água sanitária para 9 partes de água[47].

Em caso de exposição à infecção pelo HCV, seja por coito desprotegido, compartilhamento de seringas,

ou profissionais de saúde que sofreram acidentes ocupacionais, os testes sorológicos devem ser realizados imediatamente e repetidos em 60 dias.

No caso das gestantes, não é recomendada realização de sorologia de rotina, a não ser que seja identificado fator de risco. Cerca de 6 em cada 100 bebês nascidos de mães HCV positivas, são infectados, provavelmente no momento do parto, porém, não há evidências de que a realização de cesárea diminua o risco de infecção[34,49,50].

Mulheres portadoras do vírus não têm contraindicação à gravidez ou à amamentação.[33] Não há evidências de transmissão do vírus pelo leite materno, porém, a amamentação deve ser evitada temporariamente em caso de fissuras mamilares, ou quaisquer sangramentos nas mamas, até a completa cicatrização dos mesmos [1,34,49]. Recém-nascidos de mães portadoras do vírus devem ser testados por PCR, devido à presença de anticorpos maternos circulantes até os 18 meses[52].

MEDIDAS PREVENTIVAS E CONSIDERAÇÕES FINAIS:[1,4,5]

A) Prevenção primária

-Determinar as infecções mais prevalentes de acordo com a região do país.
-Reconhecer sintomas ou comportamentos de risco, e aconselhamento.
-Educação sexual e aconselhamento para crianças e adolescentes
-Uso correto do preservativo
-Escolha do parceiro
-Vacinação para hepatite A e B
-Vacinação para HPV
-Contracepção de emergência
-Profilaxia em pré e pós- expostos ao HIV.
-Prevenção das IST em pacientes vítimas de violência sexual

B) Recomendações para rastreamento[1,4,5,53]

-Regra geral: Na vigência de um diagnóstico de uma IST, todas as outras devem ser rastreadas, principalmente: sífilis, hepatite B e C, HIV, clamídia e gonococo.
-Todas as gestantes devem ser rastreadas para sífilis, HIV e hepatite B

- **Clamídia e Gonococo:**

-Rastreamento anual para toda mulher sexualmente ativa menor do que 25 anos
-Qualquer idade na presença de outras IST, parceiro novo ou múltiplos parceiros.
-Não há indicação até o momento para a triagem anual em homens.

- **HIV:**

-Deve ser rastreado na vigência de qualquer outra IST
-Anualmente na população sexualmente ativa
-Grupos de risco, em qualquer época.

C) Orientações pós- diagnóstico[1,4,5]

-Aconselhamento – orientação de pacientes e parceiros quanto ao comportamento sexual e de risco.
-Promoção do uso de preservativos
-Rastreamento de outras IST - Toda IST constitui evento sentinela para busca de outra IST e possibilidade de associação com HIV, principalmente na vigência de úlceras genitais.
-Abordagem Sindrômica – nos casos inespecíficos, aumentando a sensibilidade no diagnóstico e o espectro de tratamento.

- Abordadem do parceiro: o parceiro da paciente deve ser encaminhado para avaliação e tratamento; devem ser rastreadas outras IST/HIV; deve-se evitar contato sexual até o término do tratamento ou por até sete dias nos tratamentos de dose única; caso não haja segurança de que o parceiro irá buscar assistência médica, o fornecimento da medicação para o tratamento domiciliar pode ser cogitado, mas o tratamento presencial é preferível devido à possibilidade de orientação e rastreamento de outras IST.[54]

CONCLUSÃO

A criteriosa triagem, o diagnóstico específico ou sindrômico e o tratamento das pacientes infectadas assintomáticas a fim de diminuir a cadeia de transmissão; o alívio das pacientes sintomáticas com terapêutica adequada e a prevenção das sequelas com base nas evidências atuais deverão estar presentes na nossa prática diária, mas lembrar que o aconselhamento, a educação sexual, o esclarecimento das dúvidas de forma clara e acessível à população são preciosas ferramentas e essenciais a fim de propiciar um comportamento sexual seguro e saudável para a nossa paciente.

Referências

1. 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines – Centers for Disease Control and Prevention. https://www.cdc.gov/std/tg2015 Acessado em 10/02/2017.
2. LeFevre ML. Screening for Chlamydia and gonorrhea: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med, 2014;161(12):902
3. Chimienti S N, Felsenstein D. Approach to the patient with genital ulcers. http://www.uptodate.com. (acessado em 07/09/2016).
4. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis: Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais - Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde, 2016. http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58357/miolo_pcdt_ist_15_08_pdf_22990.pdf. Acessado em 10/02/2017.
5. Meyers, D., Wolff, T., Gregory, K., et al..USPSTF Recommendations for STI Screening. Am Fam Physician. 2008;77:819-824. US Preventive Services Task Force. https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Name/uspstf-recommendations-for-sti-screening. Acessado em 10/02/2017
6. UP e Kapsimali, Etiopathogenesis of Behçet's disease with emphasis on the role of immunological aberrations. Clin Rheumatol (2010) 29:1211–1216
7. Portal sobre aids, infecções sexualmente transmissíveis e hepatites virais - Departamento de IST, Aids e Hepatites Virais – Ministério da Saúde. http://www.aids.gov.br/node/115. Acessado em 10/02/2017.
8. Manual de Orientação Doenças Infecto-contagiosas. Febrasgo. 2011.
9. Patel R et al. 2017 European Guidelines for the management of Genital Herpes.http://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2017/2017EuropeanGuidelineForManagementOfGenitalHerpes061216.pdf. Acessado em 10/02/2017.
10. Who guidelines for the Treatment of Genital Herpes simplex virus: World Health Organization, 2016. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK396232/pdf/Bookshelf_NBK396232.pdf. Acessado em 10/02/2017.
11. 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines – Genital HSV Infections. Centers for Disease Control and Prevention.
https://www.cdc.gov/std/tg2015/herpes.htm. Acessado em 10/02/2017.
12. Boletim Epidemiológico - Sífilis 2016: Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde. http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2016/59209/2016_030_sifilis_publicao2_pdf_51905.pdf. Acessado em 10/02/2017.
13 - Boletim Epidemiológico de Sífilis no Distrito Federal: Informativo da Diretoria de Vigilância Epidemiológica – SVS/SES/GDF. http://www.saude.df.gov.br/images/Informativos/S%C3%ADfilis/Informativo_Epidemiologico_de_Sifilis_01.2015.pdf. Acessado em 10/02/2017.
14. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis: Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais - Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde, 2016.

http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58357/miolo_pcdt_ist_15_08_pdf_22990.pdf. Acessado em 10/02/2017.
15. Who guidelines for the Treatment of Treponema pallidum (Syphilis): World Health Organization, 2016. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/249572/1/9789241549806-eng.pdf?ua=1. Acessado em 10/02/2017.
16. Portal sobre aids, infecções sexualmente transmissíveis e hepatites virais - Departamento de IST, Aids e Hepatites Virais – Ministério da Saúde. http://www.aids.gov.br/pagina/sifilis. Acessado em 10/02/2017.
17. Manual Técnico para diagnostico da Sífilis: Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das DST, Aids e Hepatites Virais - Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde, 2016. http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2016/59213/manual_sifilis_10_2016_pdf_19611.pdf. Acessado em 10/02/2017.
18. WHO guidelines for the treatment of Chlamydia trachomatis: World Health Organization, 2016.p.20. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/chlamydia-treatment-guidelines/en/. Acessado em 10/02/2017.
19. Ceovic R, Jerkovic S G. Lymphogranuloma venereum: diagnostic and treatment challenges.Infect Drug Resist. 2015; 8: 39–47.
20.Charles B Hicks Chancroid http://www.uptodate.com, acessado em jan/2017.
21. O'Farrell N, Lazaro N. National Guidelines for the management of chancroid 2014. International Journal of STD & AIDS 2014, Vol. 25(14) 975–983
22. O'Farrell N. Donovanosis. Sex Transm Infect 2002;78:452--7.
23. O'Farrell N. 2016 European guideline on donovanosis. http://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2016/Donovanosis2016.pdf, acessado em jan.2017.
24. Price MJ, Ades AE, Soldan K, Welton NJ, Macleod J, Simms I, et al. The natural history of Chlamydia trachomatis infection in women: a multi-parameter evidence synthesis. Health Technol Assess 2016;20(22).
25. WHO Guidelines for the Treatment of Chlamydia trachomatis: World Health Organization, 2016. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/chlamydia-treatment-guidelines/en/ Acessado em 10/02/2017.
26. Public Health England. National Chlamydia Screening Program (NCSP) https://www.gov.uk/government/publications/chlamydia-screening-evidence-summary-and-briefing, April, 2014.
27. PIAZZETTA, Regina Celi Passagnolo Sérgio et al. Prevalência da infecção por Chlamydia Trachomatis e Neisseria Gonorrhoea em mulheres jovens sexualmente ativas em uma cidade do Sul do Brasil. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. [online]. 2011, vol.33, n.11
28.WHO Guidelines for the Treatment of Neisseria gonorrhoeae: World Health Organization, 2016. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/gonorrhoea-treatment-guidelines/en/ Acessado em 10/02/2017
29. Ghanem KG.Clinical manifestations and diagnosis of Neisseria gonorrhoeae infection in adults and adolescents.www.uptodate.com, acessado em jan.2017
30. Ona S, Molina RL, Diouf K Mycoplasma genitalium: An Overlooked Sexually Transmitted Pathogen in Women? Infect Dis Obstet Gynecol. 2016; Epub

2016 Apr 24.
31. Stephen GB.Daniel J S http://www.uptodate.com/contents/mycoplasma-hominis-and-ureaplasma-urealyticum-infections, acessado em jan.2017
32. Goldenberg, RL, Andrews, WW, Goepfert, AR, et al. The Alabama Preterm Birth Study: umbilical cord blood Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis cultures in very preterm newborn infants. Am J Obstet Gynecol 2008; 198:43.e1.
33. O Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. – Brasília : Ministério da Saúde, 2015. 68 p. : il.
34. Workowski, KA, Bolan, GA Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. MMWR.Recommendations and Reports. June 5, 2015 / 64(RR12);1-140.
35. Departamento de IST , AIDS e Hepatites virais, http://www.aids.gov.br/pagina/vacina-hepatites, acessado em 13/09/2016
36. Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. 2009 Hepatology. 49(5 Suppl):S13-21.
37. Shapiro CN et al. Epidemiology of hepatitis B 1993 Pediatr Infect Dis J.12(5):433-7
38 - Busch K1, Thimme R. Natural history of chronic hepatitis B virus infection. Med Microbiol Immunol. 2015 Feb;204(1):5-10
39. Kao JH. Diagnosis of hepatitis B virus infection through serological and virological markers. 2008 Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2(4):553-62
40. Ministério da Saúde.GM Hepatite Viral Crônica B. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, Portaria no. 860 de 4 de novembro de 2002.
41. Lok AS, McMahon BJ, Brown RS Jr, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. Hepatology. 2016 Jan;63(1):284-306
42. Poorolajal J et al Booster dose vaccination for preventing hepatitis B. 2010 Cochrane Database Syst Rev.10;(11):CD008256
43. Lanini S, Easterbrook PJ, Zumla A, Ippolito G. Hepatitis C: Global Epidemiology and Strategies for Control. Clin Microbiol Infect. 2016 Aug 10. pii: S1198-743X(16)30300-7.
44. Nguyen O, Sheppeard V, Douglas MW, Tu E, Rawlinson W. Acute hepatites C infection with evidence of heterossexual transmition.2010 J Clin Virol 49 (1): 65-8.
45. Vanhommerig JW, Lambers FA, Schinkel J, et al. Risk Factors for Sexual Transmission of Hepatitis C Virus Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Men Who Have Sex With Men: A Case-Control Study. Open Forum Infect Dis. 2015 Aug 6;2(3):ofv115.
46. Albeldawi M, Ruiz-Rodriguez E, Carey W D. Hepatitis C virus: Prevention, screening,and interpretation of assays. 2010 Cleveland Clin J Med 77:9.
47. American association for the study of liver diseases http://www.hcvguidelines.org/full-report/when-and-whom-initiate-hcv-therapy, acessado em 12/09/2016

48. GM Ministério da Saúde Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral Crônica C., Portaria 863 de 4 de novembro de 2002
49. Indolfi G; Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection. 2009 J Med Virol 81(5):836-43.
50. Syriopoulou V, Nikolopoulou G et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus: rate of infection and risk factors. 2005 Scand J Infect Dis.37(5):350-3.
51. Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. Hepatology 2013;57:881–9.
52. Lanini S, Easterbrook PJ, Zumla A, Ippolito G. Hepatitis C: Global Epidemiology and Strategies for Control. Clin Microbiol Infect. 2016 Aug 10. pii: S1198-743X(16)30300-7. Rastreamento / Conclusão
53. LeFevre ML Screening for Chlamydia and Gonorrhea: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement Annals of Internal Medicine 2014;161:902-910 https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/chlamydia-and-gonorrhea-screening. Acessado em jan.2017
54. Matthew H, Julia A. S, Matthew R G Centers for Disease Control and Prevention. Review and Guidance .Expedited partner therapy in the management of sexually transmitted diseases. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, 2006. http://www.cdc.gov (acessado em 15/03/2011).

25 PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV)

Walquíria Quida Salles Pereira Primo
Isa Maria de Mello

A maioria das infecções por HPV é assintomática. Colpocitologia, colposcopia e/ou testes de biologia molecular levam ao diagnóstico. Somente o DNA dos HPV de alto risco pode se integrar ao genoma da célula hospedeira, resultando na expressão das oncoproteínas virais, E6 e E7, responsáveis pela imortalização e pela transformação das células

25 Papiloma vírus humano (HPV)

Walquíria Quida Salles Pereira Primo
Isa Maria de Mello

O Papilomavírus Humano é um DNA-vírus, pertencente à família Papovaviridae. Estão descritos mais de 200 tipos diferentes identificados de HPV, entre os quais mais de 100 estão completamente sequenciados geneticamente e mais de 120 com sequenciamento parcial.

Cerca de 45 tipos infectam o epitélio do trato anogenital masculino e feminino. Um tipo se diferencia do outro quando suas sequências de genes E6, E7 e L1 apresentam uma diferença sequencial superior a 10%[1,2].

O risco oncogênico viral representa a associação entre o tipo de HPV e o tipo de lesão tecidual desencadeada por sua infecção. Dessa forma, os HPVs anogenitais foram divididos em dois grupos: o de baixo risco (tipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81), relacionados principalmente as verrugas genitais e lesões intraepiteliais de baixo grau de improvável progressão para malignidade. Em contraposição, os de alto risco (potencialmente oncogênicos) são encontrados em lesões de alto grau e carcinomas, sendo mais comuns os representados pelos tipos 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 e 58. Vale ressaltar, no entanto, que as lesões de baixo grau, principalmente as do colo uterino podem apresentar HPV de alto potencial oncogênico em 82,9%, segundo o estudo ALTS[1-4]

Epidemiologia

O papiloma vírus humano (HPV) é provavelmente a doença sexualmente transmissível mais comum. Nos EUA, 6.5 milhões de pessoas são infectadas a cada ano e 1% da população sexualmente ativa manifesta HPV na forma de verruga genital. Na faixa etária entre 15 e 49 anos, 15% das norte-americanas estão atualmente infectadas. Como um todo, em cerca de 70% a 80% dos homens e mulheres sexualmente ativos adquiriu HPV em algum tempo de suas vidas, porém a frequência geral do estado de portador da ordem de 15%[1,5].

Na população feminina geral, a prevalência da infecção HPV varia de 2% a 44%. Todavia, essa prevalência varia muito, pois depende do método usado para o diagnóstico e das características demográficas da população em estudo [2,5].

As maiores prevalências da infecção são em mulheres mais jovens; há queda com grupo da meia idade, havendo segundo pico após os 50-60 anos. A razão para esse segundo pico e sua variação geográfica não estão claras, mas pode estar associada à reativação de infecção prévia não detectada ou a aquisição da infecção por um novo contato sexual, tanto da mulher quanto do homem, principalmente em consequência das mudanças dos padrões de comportamento sexual nas últimas décadas. Fatores como comportamento sexual, crença religiosa, tabagismo, paridade, anticoncepção, entre outros, podem ser responsáveis pela diferença da prevalência nas diversas regiões do mundo[2].

Apesar da alta prevalência das infecções genitais, apenas uma pequena percentagem (1%) das mulheres infectadas desenvolvem câncer cervical. O HPV está envolvido no desenvolvimento do câncer do colo do útero em cerca de até 99,7% dos casos. O restante é atribuído à mutação dos genes supressores, a algum subtipo de HPV ainda não detectado ou o DNA do HPV pode ter sido perdido durante o desenvolvimento do tumor[6-7].

A persistência dos subtipos de HPV de alto risco, dentre outros fatores são os responsáveis pelo desenvolvimento, manutenção e progressão das lesões intraepiteliais escamosas para câncer no trato genital inferior.

O risco de progressão para câncer invasivo é de 1 a 2 por 1.000 mulheres não tratadas num período acima de 24 meses. Além disso, em 70% dos casos, o vírus regride espontaneamente em 1 ano e em 91% dessas mulheres em 2 anos. O tempo necessário para que 50% dos casos prevalentes tornem-se HPV DNA negativos foi de 4,8 meses para os subtipos não oncogênicos e 8,1 meses para os subtipos oncogênicos[6-7].

Os HPVs genitais podem infectar o epitélio escamoso do colo do útero, da vagina, da vulva, do pênis e da região perianal e induzir ao aparecimento de verrugas genitais, lesões intraepiteliais escamosas e ao câncer. No entanto, para se estabelecer na epiderme, o HPV necessita infectar células metabolicamente ativas, como as células da camada basal do epitélio em um organismo hospedeiro favorável, ou seja, o ciclo de vida do HPV está ligado à diferenciação da célula escamosa.

O mecanismo pelo qual o HPV entra nas células alvo é desconhecido. Vários estudos mostram evidências de um ou mais receptores celulares de superfície. As proteínas E6 e E7 dos HPV 16 e 18 formam complexos com as proteínas anti-oncogênicas p53 e pRB, respectivamente, e essas interações influenciam, pelo menos em parte, no poder de transformação desses dois vírus. A pRB em condições normais, ligada ao fator de transcrição E2F, ocasiona a parada do ciclo celular, permitindo o reparo ao dano do DNA ou apoptose celular. Quando a pRB é hipofosforilada pelo complexo ciclina D1-CDK4, libera o fator de transcrição E2F, desencadeia a progressão do ciclo e a divisão celular[6].

Diagnóstico

A infecção pelo HPV pode apresentar-se de forma clínica: diagnosticada a olho nu, é o caso do condiloma genital ou verruga; na forma subclínica: diagnosticada por meio da colposcopia e/ou citologia e na forma latente onde a infecção só é demonstrada através de testes de biologia molecular. A grande maioria das infecções por HPV é assintomática e autolimitada, portanto o diagnóstico do HPV é feito por meio da colpocitologia, colposcopia e/ou testes de biologia molecular[6].

Apesar da correlação entre os diagnósticos citopatológico, histopatológico e colposcópico estar estabelecida, vários trabalhos apontam controvérsias entre os resultados destas avaliações na dependência dos critérios e classificações utilizados.

A citologia pelo método Papanicolau apresenta uma boa sensi-

bilidade e alta especificidade quando utilizada em populações como método de triagem Entretanto, a citologia vem sofrendo uma série de críticas nos últimos anos devido às taxas de resultados falsos negativos, que variam de 5% a 70%, e falsos positivos, de 10% a 30%.

Tendo em conta as deficiências da citologia convencional, a citologia de base líquida (LBC) tem sido proposta como o método mais moderno e eficaz no rastreamento do câncer do colo uterino. Este método teria uma vantagem adicional, pois o meio coletor preserva tanto as células para avaliação morfológica quanto os ácidos nucleicos para testes biomoleculares. A melhor qualidade dos resultados da citologia em meio líquido resultaria em uma sensibilidade potencialmente maior que a do teste de Papanicolau para a detecção de doença pré-invasiva e de câncer cervical. A citologia em meio líquido apresenta sensibilidade de 61% a 95% e especificidade de 78% a 82%[6,8,9].

A colposcopia tem como principal indicação selecionar o local mais adequado para a realização da biópsia, na presença de uma citologia com alterações pré-malignas ou malignas, além de avaliar a extensão e a gravidade da lesão. Neste papel se tornou um componente integrado dos programas de *screening* cervical e um passo diagnóstico essencial no planejamento terapêutico e acompanhamento das portadoras de lesões precursoras.

A colposcopia com biopsia dirigida é descrita como o método de referência ou "padrão de excelência" para o diagnóstico de lesões pré-neoplásicas do colo uterino. Alguns fatores podem influenciar na acurácia do método, dentre eles o tamanho e a gravidade da lesão, a idade das pacientes, o número de biópsias realizado e a variabilidade da interpretação citológica e histológica[7-8].

A colposcopia da genitália externa é um método capaz de identificar a infecção subclínica e permite um completo mapeamento da extensão da doença nessa região. Contudo tem baixa especificidade na vulva devido ao fato de que, enquanto a papilomatose e a acetorreação, considerados altamente sugestivos de HPV em colo e vagina, fazem parte das características normais da vulva, podendo ser erroneamente atribuídas ao HPV. As variações anatômicas da vulva são características particulares não patológicas que podem ser confundidas com algumas doenças vulvares[6].

A associação da colposcopia, da citologia oncótica e da histologia constitui o chamado "tripé diagnóstico" que apesar das críticas, permitem realizar o diagnóstico das lesões neoplásicas e pré-neoplásicas em mais de 90% das vezes. Isto é importante já que isoladamente a colposcopia bem como a citologia apresentam alta sensibilidade porem baixa especificidade.

A histopatologia está baseada em critérios morfológicos arquiteturais e celulares, sendo considerada o padrão ouro do diagnóstico morfológico. Mas a responsabilidade da exatidão do diagnóstico não é exclusiva do patologista que avalia a amostra, mas também do colposcopista que lhe proporciona o material para o exame histológico[8].

O laudo anatomopatológico é essencial para a definição do tratamento mais adequado das lesões cer-

vicais. Considerando que as lesões mais graves se localizam na junção escamocolunar é de suma importância a sua localização e a retirada da lesão colposcópica mais importante. Já na genitália externa a biópsia está indicada em qualquer lesão suspeita ou para descartar neoplasia intraepitelial vulvar ou câncer em lesão condilomatosa atípica ou que não responde ao tratamento ou pioram[6-8]

Os testes para detecção do HPV têm sido propostos como estratégia complementar da citologia oncótica na detecção precoce do câncer cérvico-uterino e de suas lesões precursoras. Os dois métodos mais usados na detecção do HPV são a reação em cadeia da polimerase (PCR) e a captura híbrida (CH2), sendo este último validado por inúmeros estudos clínicos e comercialmente disponível.

Atualmente o teste de captura híbrida (CH2) é aprovado para uso em dois contextos:

- como um segundo teste (i.e., triagem) após um resultado de citologia equívoco de células escamosas atípicas de significação indeterminada (ASCUS);
- para *screening* primário realizado junto com citologia cervical para mulheres com 30 anos ou mais.

O único teste atualmente aprovado pelo FDA americano é o utilizado para testar o HPV de alto risco (HPV-AR). O outro, para detectar tipos de HPV de baixo risco, não é aprovado e não há qualquer indicação clínica para este teste.

Nas lesões intraepiteliais escamosas não há ainda como identificar com precisão os fatores prognósticos que poderiam evidenciar aquelas com maiores possibilidades de evolução para câncer[9].

O estudo de fenômenos da interação entre o HPV e a célula hospedeira tem levado à identificação de marcadores com possível associação com um maior risco evolutivo, tais como o MIB-1 e o p53. No entanto, os achados não permitem considerá-los de grande utilidade na prática diária[10].

O $p16^{INK4a}$ devido a sua expressão mais claramente associada ao mecanismo transformante viral e já disponível na prática clínica parece ser um marcador importante no auxílio diagnóstico de lesões intraepiteliais escamosas de alto grau, por vezes morfologicamente difíceis de serem diferenciadas de quadros reparativos intensos e de lesões de menor grau com importantes alterações reativas. O uso do marcador mostrou um valor preditivo positivo de 100% para as lesões intraepiteliais escamosas de alto grau e de 88% para as lesões de baixo grau.

Dentre os casos de lesões de baixo grau, há dois grupos. O primeiro, composto por lesões que simplesmente refletem infecções agudas por HPV, ou seja, aquelas com infecção em curso e replicação viral, mas com expressão de HPV de alto risco restrita nas células epiteliais diferenciadas (p16 negativo nas camadas basal e parabasal). E um segundo grupo com expressão de oncogene do HPV de alto risco desregulada (p16 positivo nas camadas basal e paranasal). Assim, parece que a progressão para lesões de mais alto grau preferencialmente ocorreria naqueles casos que possuem expressão de oncogene de HPV de alto risco ativado no compartimento basal do epitélio. Deste modo pode-se ter uma melhor identificação de lesões com maior potencial evolutivo para a invasão[8,10].

A infecção clínica vulvar pelo HPV denomina-se condiloma acuminado ou verruga genital visíveis a olho nu e se caracteriza por lesões aparentes, vegetativas, vascularizadas, sésseis e com múltiplas projeções papilares.

A vulvoscopia com aplicação de ácido acético a 5% mostram alterações variáveis, desde lesões papilares acetobrancas a lesões micropapilares e microespiculadas. As lesões se manifestam, em geral, na genitália externa sendo as regiões mais afetadas a fúrcula, grandes e pequenos lábios e a região perineal e perianal.

Na lesão genital verrucosa com características típicas de condiloma acuminado, a biópsia em geral não é necessária, mas deve ser realizada em lesão condilomatosa atípica ou que não responde ao tratamento ou pioram[11-13].

O diagnóstico diferencial do condiloma inclui fibroma vulvar, pólipos fibroepiteliais, molusco contagioso, papilomatose vulvar não viral, papiloma sifilítico, líquen plano, NIV ou carcinoma invasor.

A NIVA é usualmente assintomática, e corrimento vaginal, ardor, prurido e sinusiorragia são sintomas que raramente são referidos. Seu diagnóstico é feito pela evidência de citologia anormal com exame do colo colposcopicamente normal ou em mulheres já submetidas à histerectomia.

Os condilomas acuminados da vagina, geralmente, podem ser observados à inspeção especular como lesões sésseis ou como projeções em dedos de luva[11].

As lesões de baixo grau ou NIVA 1 na vaginoscopia geralmente se apresentam com acetobranqueamento significativo com os bordos nítidos por vezes irregulares e podem ter uma fina superfície espiculada. As imagens mais frequentes são epitélio acetobranco (84%), pontilhado (14%) e mosaico (2%). A maior precisão na demarcação das margens e a identificação das lesões multifocais para a realização da biópsia, muitas vezes, só é possível após a utilização do teste de Schiller, já que as lesões menores são de difícil diagnóstico por se esconderem entre as pregas da vagina. As pacientes menopausadas devem ser submetidas a estrogenioterapia previamente à vaginoscospia e biópsia (s). O diagnóstico definitivo se estabelece pela biópsia cuidadosa das áreas suspeitas após o exame colposcópico/vaginoscópico[11-16].

As pacientes que apresentam neoplasias intraepiteliais do colo uterino são assintomáticas, pois a forma mais comum do HPV presente é a subclínica, cujos sinais são as alterações vistas na colposcopia. O condiloma acuminado no colo uterino é lesão rara e pode cursar com corrimento e sinusiorragia decorrente do trauma. As lesões podem estar localizadas em qualquer porção cervical, adjacentes a vagina, canal endocervical e mais comumente na zona de transformação[11].

No diagnóstico das lesões intraepiteliais cervicais é importante a observação das áreas bem delimitadas, densas, opacas, acetobrancas, próximas ou contíguas à junção escamocolunar na zona de transformação, após a aplicação do ácido acético. Geralmente, o grau de acetobranqueamento do epitélio está correlacionado com o grau de alteração neoplásica na lesão colposcópica. Nas lesões de baixo

grau, a reação com o ácido acético é menos acentuada do que para aquelas de alto grau; as lesões são de coloração menos intensa e aparecem mais lentamente. Estas lesões mais diferenciadas apresentam margens com contornos pouco definidos, são irregulares, picotadas com aspecto geográfico[11,14,17].

Tratamento

O objetivo do tratamento é atuar sobre as lesões detectáveis no sentido de estimular o sistema imunológico da paciente e prevenir a transmissão. Como não existe terapia antiviral específica, os tratamentos disponíveis são para as condições causadas pelo HPV, e não contra o vírus propriamente dito.

As NIC de baixo grau, por consenso, geralmente tem conduta expectante. Mas excepcionalmente em alguns casos (NIC-BG persistente, verrugas no trato genital e etc.), escolher quem deve ou não receber tratamento é um tema bastante controverso, pois ainda não se dispõe de nenhum fator de risco objetivo que apresente um prognóstico claro das lesões de baixo grau[6,17].

Alguns fatores que influenciam a seleção do tratamento incluem morfologia, tamanho, o número e o local anatômico da lesão. Deve-se levar em consideração também a preferência da paciente, o custo, a conveniência, os efeitos adversos do tratamento, bem como a experiência de médico[6,13].

Os principais objetivos terapêuticos das lesões verrucosas da vulva são a melhoria de sintomas, a erradicação das lesões e a interrupção da cadeia de transmissão. Não existe nenhuma evidência que sugere que quaisquer dos tratamentos disponíveis sejam melhores que outro, e que um único tratamento seja ideal para todas as pacientes ou para todas as verrugas. A taxa de recorrência dos diversos tratamentos atualmente disponíveis permanece alta[13].

A remoção cirúrgica da lesão mantém-se como a abordagem básica para o tratamento da maioria das lesões anogenitais causadas por HPV. Ela oferece a vantagem da rápida eliminação da lesão, porém apresenta os inconvenientes associados a qualquer procedimento cirúrgico tais como sangramentos, infecção na ferida e sequelas anatômicas. Dentre os métodos excisionais, dispõe-se da cirurgia convencional a bisturi, a excisão com cirurgia alta frequência (LEEP ou CAF).[10] Entre os métodos citodestrutivos que utilizam agentes físicos, podem ser destacados: a eletrocoagulação, a crioterapia e a laserterapia[9,11,17-18].

A aplicação de agentes químicos constitui outra abordagem terapêutica citodestrutiva. A podofilina já foi muito utilizada no tratamento das verrugas genitais, mas era pouco eficaz, tinha alta taxa de recorrência e apresentava agentes mutagênicos e por isto foi substituída pela podofilotoxina que é um extrato de planta com atividade antimitótica, que inibe a metáfase da divisão celular. Existe apresentação em creme a 0,15% ou solução diluída a 0,5% que pode ser aplicado pela própria paciente. Seu uso está restrito a lesões verrucosas da pele (não deve ser usado em mucosa). Aplica-se duas vezes ao dia, por 3 dias, descansa-se 4 dias e pode ser repetido semanalmente até o desaparecimento das lesões, em

um total de 4 semanas. Não deve ser usado em gestantes. A eficácia desta medicação está entre 45 e 75%, e pode apresentar recorrência em 30 a 70% dos casos[6,12,19].

O ácido tricloroacético: é usado na concentração de 80% a 90%, em pele e mucosa e deve ser aplicado pelo médico. Realiza-se uma a duas aplicações por semana e se faz o acompanhamento do processo de reparação das lesões. A média é de três a quatro aplicações. Pode ser usado com segurança em gestantes, por não ser absorvido[6].

O 5-fluorouracil é um antimetabólito que age na proliferação celular, inibindo a replicação viral e por ter efeitos colaterais importantes, seu uso atualmente é bastante restrito sendo proscrito em gestantes[11,18].

Na imunoterapia, os interferons têm sua indicação restrita pelo alto custo e com resultados semelhantes aos outros meios de tratamento. Já os retinoides ligam-se aos receptores celulares específicos, e podem produzir alterações na proliferação epidérmica e diferenciação da ceratina; consequentemente, podem prevenir a metaplasia cervical e a carcinogênese. Além disso, têm função imunomoduladora[6].

Uma modalidade de medicamentos capazes de estimular a resposta imune celular tem-se mostrado bastante promissora: os imunomoduladores tópicos, dentre os quais se destaca o imiquimode a 5% que estimula produção de interferon e outras citocinas, é tratamento autoaplicável, indicado no tratamento de lesões condilomatosas de pele, na forma de creme a 5%,; três vezes por semana, por até 16 semanas. É considerado um tratamento eficaz (72 a 84% nos condilomas), com efeitos colaterais toleráveis e com baixas taxas de recidiva (5 a 19%)[13-18].

Na lesão de baixo grau (NIVA 1) o tratamento é comumente desnecessário sendo preferível a conduta expectante, pois frequentemente regride. Se necessário, o tratamento destrutivo (cauterização, ácido tricloroacético) pode ser utilizado. A remoção das lesões pode também ser realizada com bisturi de alta frequência. No caso de lesões extensas ou múltiplas a exerese pode ser feita por microfragmentação com o CAF ou pinça de biópsia[6,14].

Embora haja consenso geral no manejo das NIC-AG, o melhor tratamento das NIC-BG ainda é controverso. As modalidades terapêuticas variam desde apenas observação até terapia destrutiva local (eletrocoagulação diatérmica, crioterapia ou vaporização a laser) ou excisional[18-19].

A recomendação da maioria dos autores é realizar seguimento cuidadoso com visitas semestrais incluindo coleta de nova citologia e colposcopia. Esta conduta, entretanto, pode ser considerada somente quando a citologia apresentar lesão intraepitelial de baixo grau, a colposcopia inicial for satisfatória e a biópsia confirmar NIC1[20-23].

Espera-se regressão espontânea das lesões em mais de dois terços das mulheres. Após 24 meses, o índice de regressão diminui e lesões persistentes devem ser tratadas.

Alguns critérios devem ser levados em conta no caso de tratamentos destrutivos ou ablativos:

a) colposcopia com JEC visível (ZT tipo 1 e 2) com achados

b) concordância no diagnóstico colpócito-histológico;
c) sem comprometimento do perfil imunológico e
d) com condições de *follow up* adequadas. Todos estes tratamentos apresentam eficácia semelhante, acima de 80%. Na ZT tipo 3 quando a JEC não é visível e a lesão penetra no canal endocervical os tratamentos ablativos são inaceitáveis e a conização com retirada de toda a lesão é a opção preferencial. Condutas expectantes devem ser evitadas para as pacientes de difícil controle[21-24].

Em casos de adolescentes, de mulheres grávidas, mesmo em face de uma colposcopia insatisfatória, o seguimento com nova citologia e colposcopia é recomendado[23-24].

O diagnóstico e a conduta nas lesões de alto grau, bem como as vacinas, serão tratados nos respectivos capítulos deste Manual.

Referências

1. De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. Lancet Oncol. 11(11):1048-56, 2010;
2. Fedrizzi, EM. Epidemiologia da infecção genital pelo HPV. Revista Brasileira de Patologia do Trato Genital 1(1): 3-8, 2011
3. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clínical application. Nat Res Cancer 2: 342–50, 2002
4. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. Am J Obstet Gynecol 188:1393-400, 2003
5. Bosch FX, de Sanjosé S. The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. Dis Markers 23(4):213-27, 2007
6. Primo WQP, Mello IM, Primo GRP. Papilomavirus Humano (HPV) e Condiloma Genital. In: Primo WQP e Valença JEC editores. Coleção FEBRASGO - Doenças do Trato Genital Inferior. 1ª Ed, São Paulo: Elsevier: 95-99, 2016
7. Apgar SB, Brotzman GL, Spitzer M. Colposcopy - Principles and Practice An Integrated Textbook and Atlas, 1st ed. Philadelphia, Saunders:1-40, 2002
8. FEBRASGO - Manual de Orientação em Trato Genital Inferior e Colposcopia, Capítulo 14 Neoplasia Intraepitelial Cervical (diagnóstico):1156-66, 2010 disponível em http://www.febrasgo.org.br/site/?page_id=52 acessado em 30 out. 2016.
9. Santos AFF, Derchain SFM, Calvert EB, Martins MR, Dufloth RM, Martinez EZ. Desempenho do exame colpocitológico com revisão por diferentes observadores e da captura híbrida II no diagnóstico da neoplasia intra-epitelial cervical graus 2 e 3. Cad. Saúde Pública 19(4):1029-1037, 2003
10. Eleuterio Jr J et al. Associação entre a carga viral de HPV de alto risco, expressão de p16INK4a e lesões intraepiteliais escamosas do colo uterino Rev. Assoc. Med. Bras 53(6):530-534, 2007

11. Carvalho JJM. Atualização em HPV- abordagem cientifica e multidisciplinar. 2ª Ed S. Paulo, Instituto Garnet: 99-143, 2012
12. Passos MRL, Almeida G, Giraldo PC, ET al. Papilomavirose Humana em Genital, Parte I. DST – J Bras Doenças Sex Transm 20(2):108-124, 2008
13. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR, 64 (RR-03): 84-93 Disponível em http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6403a1.htm acessado em 25 mai 2016
14. FEBRASGO - Manual de Orientação em Trato Genital Inferior e Colposcopia, Capítulo 18 Neoplasia Intraepitelial Vaginal 2010: 193-8, disponível em http://www.febrasgo.com.br/?op=paginas&tipo=pagina&secao=8&pagina=159 acessado em 02 dez 2015.
15. Gagné HM. Colposcopy of the vagina and vulva. Obstet Gynecol Clin N Am 35:659-69, 2008
16. Hatch KD. Vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN). Int Fed Gynecol Obstet 2006(Supl.):s40-s43.
17. Naud P, Hammes LS, Matos JC. Papel do HPV na Gênese das Lesões Pré-Malignas do Colo do Útero in Freitas F, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP, Rotinas em Ginecologia, 6ª ed. Porto Alegre, Artmed Editora; 407-15, 2011
18. FEBRASGO - Manual de Orientação em Trato Genital Inferior e Colposcopia, Capítulo 10 Condiloma. 2010: 122-9, disponível em http://www.febrasgo.com.br/? op=paginas&tipo= pagina&secao=8&pagina=159 acessado em 02 dez 2015.
19. Severson J, Evans TY, Lee P, Chan T, Arany I, Tyring SK. Human Papillomavirus Infections: Epidemiology, Pathogenesis, and Therapy. J Cut Med Surg 5(1): 43-60, 2001
20. Zanine RM, Rein A, Bach FA, Araujo CPG Neoplasia intraepitelial escamosa de baixo grau histológico: seguir ou tratar. Rev Bras Genit. 3(1): 5-8, 2007
21. Benedet JL, Miller DM, Nickerson KG. Results of conservative management of cervical intraepithelial neoplasia. Obstet Gynecol 79:105-10, 1992
22. FEBRASGO - Manual de Orientação em Trato Genital Inferior e Colposcopia, Capítulo 15 Neoplasia Intraepitelial Cervical (tratamento), 2010 167-74, disponível em http://www.febrasgo.com.br/?op=paginas&tipo=pagina&secao=8& pagina =159 acessado em 30 out 2016.
23. Farias SL. Conduta nas lesões precursoras do câncer genital. In: Newton Sergio de Carvalho editor. Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia – Manual Prático com Casos Clínicos e Questões Comentadas. 1ª ed. São Paulo, Atheneu Editora; 211-34, 2010.
24. Derchain, SFM, Longatto Filho A, Syrjanen KJ. Neoplasia intra-epitelial cervical: diagnóstico e tratamento. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 27(7): 425-33, 2005



NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VULVAR

Walquíria Quida Salles Pereira Primo

Percentual de recidiva de NIV é alto, o que reforça a importância do exame local sistemático e do conhecimento da história natural das neoplasias, além do caráter multicêntrico de doenças causadas pelo HPV no trato genital inferior

26 Neoplasia intraepitelial vulvar

Walquíria Quida Salles Pereira Primo

O primeiro relato de carcinoma *in situ* de vulva foi em 1922, na França. Desde então, essa patologia tem despertado interesses em relação à sua clínica, patogênese e tratamento. A incidência da neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) quase duplicou nas últimas duas décadas, passando de 1,2 a 2,1/100.000 mulheres/ano e quase triplicou no grupo de pacientes com idade inferior a 35 anos. Isto se deve à mudança no comportamento sexual, que coloca as mulheres sob maior risco de se infectarem pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) e outras doenças sexualmente transmissíveis, juntamente com o aumento da incidência do tabagismo entre as jovens[1,2].

Atualmente, a neoplasia intraepitelial vulvar é considerada com duas origens diferentes. Uma ocorre em paciente mais jovem com fatores de riscos semelhantes àqueles associados com a neoplasia intraepitelial cervical (HPV de alto risco, tabagismo e múltiplos parceiros sexuais). A outra ocorre em paciente mais idosa, com história de prurido vulvar por muitos anos, ou seja, o fenômeno da inflamação crônica. Quando acomete paciente entre 35-55 anos está relacionada ao Papiloma Vírus Humano (HPV), mas em paciente acima de 55 anos geralmente está associada a processo inflamatório crônico (líquen escleroso e/ou líquen simples crônico) e pode coexistir com o HPV [3].

Bornstein *et al*. (1988) demonstraram a natureza multicêntrica das doenças relacionadas com o HPV no trato genital inferior. A NIV III está associada com neoplasia intraepitelial cervical em aproximadamente 30% dos casos, com HPV em mais de 80% dos casos, e mais de 40% das vezes nota-se envolvimento perianal. Os tipos de HPV mais encontrados são os 16, 31 e 33. Cerca de 40% das pacientes com NIV tiveram um câncer pré-invasivo ou invasivo associado no trato genital inferior [4].

A importância em se conhecer a sua história natural está em prevenir o câncer de vulva e de se evitar cirurgias radicais para o seu tratamento. Quando o HPV está envolvido no desenvolvimento da neoplasia, pode evoluir para uma multicentricidade, ou seja, o envolvimento do colo do útero e/ou da vagina além da vulva. O mesmo não ocorre com a NIV não induzida pelo HPV.

A NIV tem uma taxa de progressão para o câncer invasivo de vulva de 4% quando consideradas todas as idades. Contudo, essa taxa pode atingir 30% de progressão quando a NIV acomete paciente mais idosa [5,6].

Classificação

A International Society for the Study of Vulvar Disease (ISSVD) agrupou, em 1976, as expressões Doença de Bowen, Eritoplasia de Queyrat e Doença de Paget como carcinoma *in situ*. Após várias alterações em relação às definições, finalmente em 1987 adotou-se a designação de neoplasia intraepitelial vulvar do tipo

epitelial e não epitelial, pela ISSVD e pela Sociedade Internacional de Patologistas em Ginecologia (ISGYP). A papulose bowenoide e a doença de Bowen são consideradas apresentação clínica da neoplasia intraepitelial vulvar e não diagnóstico histológico.

A NIV é aceita como designação genérica de um espectro de alterações morfológicas acreditando ter um potencial precursor para o câncer invasivo da vulva e com características histológicas de displasia escamosa. Em 2005, a ISSVD, sugeriu uma nova terminologia para as doenças pré-malignas epiteliais da vulva, abandonando o termo NIV I em favor de um diagnóstico descrito de HPV ou condiloma, porque não foi estabelecido um *continuum* biológico de NIV I para NIV II e III. E, os termos NIV II e NIV III foram agrupados em NIV usual (paciente jovem) ou NIV diferenciada (paciente mais idosa) [7].

Em 2015, a ISSVD lançou outra terminologia para doenças precursoras do câncer de vulva. Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (NIV I e condiloma) e lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIV usual). A NIV diferenciada se mantém como NIV diferenciada na atual terminologia [8]. Refere-se à classificação das desordens dermatológicas estabelecida pela ISSVD em 2011 e será abordada para facilitar o diagnóstico diferencial com as NIVs [9]:

Quadro 1 - Correlação das terminologias para as doenças pré-malignas epiteliais da vulva de 1987 com a de 2005 e com a de 2015 [7,8].

1987	2005*	2015**
NIV I	HPV, condiloma acuminado	Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau
NIV II Condilomatosa basaloide	NIV usual	Lesão intraepitelial escamosa de alto grau
NIV III Condilomatosa e basaloide	NIV usual	Lesão intraepitelial escamosa de alto grau
NIV II e III diferenciada	NIV diferenciada	NIV diferenciada
-	NIV não classificada	-

Fontes: *Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, Preti M, Heller DS, Scurry J et al. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. J Reprod Med. 2005; 50(11):807-10.
** Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, Stockdale C, Preti M, Bohl TG, Reutter J, for the ISSVD Terminology Committee. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. J Lower Gen Tract Dis 2016; 20: 11– 14. Co-Published in Obstet Gynecol 2016;127:264–8.

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DAS DESORDENS DERMATOLÓGICAS DA VULVA, ISSVD (2011):

1. Lesões cor da pele:

A- Pápulas e nódulos: 1.Papilomatose do vestíbulo e face interna dos pequenos lábios (achado normal, não patológico); 2. Molusco contagioso; 3. Condiloma; 4. Cicatriz; 5. Neoplasia intraepitelial vulvar; 6. Prolongamentos de pele (acrocórdão, pólipo fibroepitelial); 7. Nevo (tipo intradérmico); 8. Cisto mucinoso do vestíbulo e face interna dos pequenos lábios; 9. Cisto epidérmico (cisto epidermoide, cisto epitelial); 10. Tumor glandular semelhante ao mamário (hidradenoma papilífero); 11. Cisto e tumor da glândula de Bartholin; 12. Siringoma; 13. Carcinoma basocelular.

B- Placas cor da pele: 1. Líquen simples crônico e outras doenças liquenoides; 2. Neoplasia intraepitelial vulvar.

2. Lesões vermelhas - manchas e placas:

A- Doenças eczematosas e liquenoides: 1. Dermatite de contato alérgica; 2. Dermatite de contato por irritante primário; 3. Dermatite atópica; 4. Alterações eczematosas superpostas às outras desordens vulvares; 5. Doenças que clinicamente imitam doenças eczematosas; 6. Líquen simples crônico; 7. Liquenificação sobreposta à doença pruriginosa preexistente.

B- Manchas e placas vermelhas: 1. Candidíase;2. Psoríase; 3. Neoplasia intraepitelial vulvar; 4. Líquen plano; 5. Vulvite plasmocelular; 6. Infecção bacteriana de tecidos moles; 7. Doença de Paget extramamária.

3. Lesões vermelhas - pápulas e nódulos:

A- Pápulas vermelhas: 1. Foliculite 2; Condiloma; 3. Angioqueratoma; 4. Molusco contagioso; 5. Hidradenite supurativa.

B- Nódulos vermelhos: 1. Furúnculos; 2. Condiloma; 3. Prurigo estrófulo; 4. Neoplasia intraepitelial vulva;r 5. Molusco contagioso; 6. Carúncula e prolapso uretral; 7. Hidradenite supurativa; 8. Adenoma glandular semelhante ao mamário; 9. Cisto epidérmico inflamado; 10. Abscesso do ducto de Bartholin; 11. Carcinoma escamoso; 12. Melanoma.

4. Lesões brancas:

A- Pápulas e nódulos brancos: 1. Grânulos de Fordyce; 2. Molusco contagioso; 3. Condiloma; 4. Cicatriz; 5. Neoplasia intraepitelial vulvar; 6. Carcinoma escamoso; 7. Mílio; 8. Cisto epidérmico.

B- Manchas e placas brancas: 1. Vitiligo; 2. Líquen escleroso; 3.Hipopigmentação pós-inflamatória; 4. Doenças com liquenificação; 5. Líquen plano; 6. Neoplasia intraepitelial vulvar; 7. Carcinoma escamoso.

5. Lesões escuras:

A- Manchas escuras: 1. Nevo melanocítico; 2. Melanose vulvar; 3. Hiperpigmentação pós-inflamatória; 4.

Líquen plano; 5. Acantose nigricante; 6. Melanoma in situ.

B- Pápulas e nódulos escuros: 1. Nevo; 2. Condiloma; 3. Neoplasia intraepitelial vulvar; 4. Queratose seborreica; 5. Angioqueratoma; 6. Adenoma glandular; 7. Melanoma.

6. Bolhosas:

A- Vesículas e bolhas: 1. Infecções pelo herpesvírus; 2. Eczema agudo; 3. Líquen escleroso bolhoso; 4. Linfangioma; 5. Doenças imunes bolhosas.

B- Pústulas: 1. Candidíase; 2. Foliculite.

7. Erosões e úlceras:

A- Erosões: 1. Escoriações; 2. Líquen plano erosivo; 3. Fissuras em pele normal; 4. Fissuras em pele anormal; 5. Neoplasia intraepitelial vulvar; 6. Vesículas, bolhas e pústulas rotas; 7. Doença de Paget extramamária.

B- Úlceras: 1. Escoriações; 2. Úlceras aftosas; 3. Doença de Crohn; 4. Infecção por herpesvírus ; 5. Carcinoma escamoso ulcerado; 6. Sífilis primária.

8. Edema:

A- Edema cor da pele: 1. Doença de Crohn; 2. Anormalidade linfática idiopática; 3. Obstrução linfática pós-radiação e pós-cirúrgica; 4.Edema pós-infeccioso; 5. Edema pós-inflamatório.

B- Edema rosa ou vermelho: 1. Obstrução venosa; 2. Celulite; 3. Abscesso de cisto de Bartholin; 4. Doença de Crohn.

Diagnóstico

A demora nos diagnósticos das doenças vulvares ocorre muitas vezes, porque não são vistas ou não são reconhecidas pelos examinadores e, além disso, a paciente tem vergonha de abordar esse problema. O assunto é de interesse do ginecologista e do dermatologista, pois apesar da vulva ser parte do trato genital feminino, constitui também parte do tegumento. O examinador deve estar familiarizado com as variações da anatomia vulvar normal e com suas patologias.

O sintoma mais frequente da NIV é o prurido vulvar de grau variado, em cerca de 60 a 70% das pacientes e em 20% são assintomáticas [10].

A NIV HPV induzida é multicêntrica, com envolvimento cervical e perianal em aproximadamente 50% dos casos. Sessenta a 80% das pacientes são tabagistas. Quando tratada tem uma taxa de progressão para o câncer de vulva de 4%, tanto da NIV condilomatosa como da basaloide. A NIV condilomatosa é constituída por células altamente pleomorfas, com multinucleação e hiperqueratinização. E a NIV basaloide é constituída por proliferação de células uniformes, indiferenciadas e parecidas com as células da camada basal. Na classificação atual, a NIV condilomatosa e basaloide, denominadas de NIV usual, passam a ser referidas como lesão intraepitelial de alto grau [5,7,8].

A NIV não induzida pelo HPV é a NIV diferenciada e ocorre em pacientes acima de 55 anos e, na maioria das vezes, sem relação com o HPV.

Correspondem a 10% dos casos de NIV e apenas 25% das pacientes são tabagistas. Geralmente está associada ao líquen escleroso e/ou líquen simples crônico, antiga hiperplasia das células escamosas. A hiperplasia de células escamosas e o líquen escleroso são identificados em 83% das pacientes com NIV diferenciada[10,11]. Manifesta-se como lesão única, ou seja, unifocal. É responsável por 80% dos casos de câncer invasivo de vulva em pacientes mais idosas, não tratadas [5]. Um grupo de dermatologistas analisou sessenta casos de carcinoma escamoso de vulva, enfatizando as alterações da pele adjacente à neoplasia, e constataram a presença de líquen simples crônico em 82% dos casos, de líquen escleroso em 65%, de líquen simples crônico e líquen escleroso em 77% e de NIV III no campo do líquen escleroso em 43% dos estudados. Esse estudo considera líquen simples crônico como sinônimo de hiperplasia de células escamosas [12].

Para o diagnóstico é necessário:

1.Anamnese e exame físico

- Anamnese geral:
  - Doenças dermatológicas;
  - Doenças metabólicas;
  - Reações alérgicas;
  - Doenças psiquiátricas;
  - Distúrbios psicossociais.

- Anamnese ginecológica:
  - Sintomatologia: prurido, dor, ardência e sangramento;
  - Doenças sexualmente transmissíveis;
  - Terapias anti-inflamatórias;
  - Terapias de radiação;
  - Uso de substâncias cosméticas: higiene excessiva.

- Inspeção clínica:
  - Pele em geral;
  - Colo do útero, vagina;
  - Genitália externa: a aparência clínica das lesões vulvares é variável. Pode ser unifocal ou multifocal; de coloração branca, cinza, vermelha ou marrom; com superfície lisa, áspera ou micropapilar; com grau variável de acetobranqueamento e com alteração vascular.

2. Vulvoscopia

A vulvoscopia é um método capaz de identificar a infecção subclínica e permite um completo mapeamento da extensão da doença nessa região. A sua baixa especificidade é devido ao fato de que, enquanto que a papilomatose e a acetorreação, considerados altamente sugestivos de HPV em colo e vagina, fazem parte das características normais da vulva, podendo ser erroneamente atribuídas ao HPV. O teste de Collins (azul de toluidina) não tem sido utilizado, porque oferece resultados falso-positivos e falso-negativos, especialmente pelas escoriações e hiperqueratinização das lesões, respectivamente.

Não existe uma classificação estabelecida para vulvoscopia, portanto, deve-se avaliar a extensão, morfologia, vascularização, localização, cor, margem e superfície da lesão [13]. No entanto, como as lesões de NIV e câncer são muitos evidentes não se faz necessário obrigatoriamente o uso de instrumento de magnificação.

O exame adequado do colo do útero, com colpocitologia e colposcopia, são obrigatórias, devido ao caráter multicêntrico das lesões HPV induzidas.

3. Citologia vulvar

Jimenez e Jimenez, (2002) avaliaram a citologia do raspado de lesões vulvares, e classificaram de acordo com a terminologia do sistema de Bethesda. O resultado mostrou uma sensibilidade de 97.7% para benignidade e 98.2% para malignidade e 98.8% e 94.8% para especificidade, respectivamente [14].

4. Biópsia

O diagnóstico definitivo é obtido por meio do estudo histopatológico de biópsia. A biópsia pode ser única ou múltipla. Pode ser realizada com pinça de Keyes de 4-6 mm, tesoura, lâmina fria ou cirurgia de alta frequência, na dependência da experiência do profissional e sob anestesia local.

A correlação clínico-patológica é muito importante para o diagnóstico da NIV. Ao se avaliar as lesões com evolução benigna e aquelas com potencial maligno, evitando-se tratamentos inadequados, às vezes, excessivos.

Tratamento

A estratégia para o manuseio das NIVs requer um entendimento do potencial neoplásico da condição. A lesão NIV I, atual lesão intraepitelial escamosa de baixo grau, não requer tratamento, considerada HPV, porque não está estabelecido seu risco oncológico, deve ser acompanhada e no caso de dúvida quanto à sua evolução, está indicado um novo estudo histopatológico [13].

O tratamento da NIV II ou III deve ser individualizado e depende da idade da paciente e das características clínicas das lesões. A remoção cirúrgica é o método de escolha, para que o estudo histológico da peça cirúrgica afaste a possibilidade de invasão, nem sempre evidente ao exame clínico. Porém, nos casos de NIV usual, atual lesão intraepitelial escamosa de alto grau, sem sinais de microinvasão, um estudo mostrou que após o uso de imiquimod por 20 semanas, uma taxa objetiva global de 81% no grupo tratado contra nenhuma no grupo placebo[15].

As opções terapêuticas para NIV são:

- Imiquimod 5%: pode ser indicado nos casos de NIV usual e pacientes jovens. Posologia: aplicação local três vezes por semana por até 4 semanas [16];
- Exérese da lesão: indicado nos casos de doença unifocal;
- Vulvectomia superficial: indicada em pacientes jovens com doença multifocal. Consiste na remoção da pele com as lesões, num plano relativamente avascular entre a derme e o tecido subcutâneo, com a preservação do tecido subcutâneo e do clitóris. Enxerto pode ou não ser aplicado. Apresenta um baixo índice de complicações, com alto índice de cura. O resultado estético e funcional é satisfatório. A margem de segurança adequada é de 1-1,5cm [17];
- Vulvectomia simples: indicada em pacientes idosas, com lesões extensas e também com finalidade de afastar doença invasiva oculta;

-Ablação a laser não se encontra disponível na maioria dos serviços. A desvantagem do tratamento destrutivo é que o tecido destruído leva três meses para cicatrização completa e pode ocasionar dor por um período de tempo mais longo. Porém, foi constatada uma taxa de cura de 76.9% em pacientes tratadas com uma sessão de vaporização a laser e 78.4% nas tratadas com excisão da lesão a laser [18].

Conclusão

O comportamento da NIV usual é altamente variável: de 7% a 32% das pacientes apresentam recidiva ou persistência da doença e em 6% a 7% das vezes são identificadas áreas ocultas de invasão (Hart, 2001). Para Jones, (2001) há recorrências em mais de 30% dos casos e estão relacionadas ao tabagismo, à distribuição multifocal das lesões e às margens cirúrgicas comprometidas pela doença. Portanto, o aspecto mais importante do tratamento é o seguimento.

É importante o exame sistemático da vulva, além do conhecimento da história natural das NIVs e do caráter multicêntrico das doenças ocasionadas pelo HPV no trato genital inferior.

O tratamento deve ser individualizado e considerar a alta porcentagem de recidiva das NIVs, chegando a 60%, sobretudo na presença de margens comprometidas e doença multifocal, concomitantes: o seguimento é essencial[19,20].

Referências

1. Joura EA, Lösch A, Haider-Angeler, MG, Breitenecker G, Leodolter S. Trends in vulvar neoplasia. Increasing incidence of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva in young women. J Reprod Med. 2000; 45(8):613-5.
2. Nugent EK, Brooks RA, Barr CD, Case AS, Mutch DG, Massad LS. Clinical and pathologic features of vulvar intraepithelial neoplasia in premenopausal and postmenopausal women. J Low Genit Tract Dis. 2011 Jan; 15(1):15-9..
3. Akerman G, Dussour C, Haddad B, Paniel BJ, Rouzier R. Epidemiology of vulvar intra-epithelial neoplasias. Gynecol Obstet Fertil. 2007; 35(12):1251-6.
4. Bornstein J, Kaufman RH, Adam E, Adler-Storz K. Multicentric intraepithelial neoplasia involving the vulva: Clinical features and association with human papillomavirus and herpes simples virus. Cancer 1988; 62: 1601.
5. Ferenczy A. Vulval intraephitelial neoplasia. In: Apgar SB, Brotzman GL, Spitzer M. Colposcopy. Principles and Practice. An Integrated Textbook and Atlas. 1ª ed. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 359-363.
6. Disaia PPJ, Creasman WTT. Clinical gynecology. 8ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p.31-39.
7. Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, Preti M, Heller DS, Scurry J et al. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. J Reprod Med. 2005;50(11):807-10.

8. Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, Stockdale C, Preti M, Bohl TG, Reutter J, for the ISSVD Terminology Committee. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. J Lower Gen Tract Dis 2016;20: 11– 14. Co-Published in Obstet Gynecol 2016;127:264–8.
9. Lynch PJ, Moyal-Barracco M, Scurry J, Stockdale C. 2011 ISSVD Terminology and classification of vulvar dermatological disorders: an approach to clinical diagnosis. J Low Genit Tract Dis, 2012 Oct;16(4):339-44.
10. Yang B, Hart WR. Vulvar intraepithelial of the simplex (differentiated) type: a clinicopathologic study including analysis do HPV and p53 expression. Am J Surg Pathol 2000; 24:426-41.
11. Hart WR. Vulvar intraepithelial neoplasia: historical aspects and current status. Int J Gynecol Pathol 2001; 20:16-30.
12. Carlson AJ, Ambros R, Malfetano J, et al. Vulvar lichen sclerosus and squamous cell carcinoma: a cohort, case control, and investigational for chronic inflammation and sclerosis in the development of neoplasia. Hum Pathol 1998; 29:932-48.
13. Berek JS, Hacher NE, Gynecologic Oncology. 6ª ed. Plyladelphia: Walters Kluwer; 2015. p. 300-312.
14. Jimenez AM, Jimenez AB. Terminology for vulvar cytology based on the Bethesda System. Acta Cytol 2002; 46:645-50.
15. van Seters M, van Beurden M, ten Kate FJ, Beckmann I, Ewing 49. PC, Eijkemans MJ, et al. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod. N Engl J Med. 2008;358(14):1465-73.
16. Le T, Menard C, Hicks-Boucher W, Hopkins L, Weberpals J, Fung-Kee-Fung M. Final results of a phase 2 study using continuous 5% Imiquimod cream application in the primary treatment of high-grade vulva intraepithelial neoplasia. Gynecol Oncol 106(3):579-84; 2007.
17. Ayhan A, Tuncer ZS, Dogan L, Yuce K, Kucukali T. Skinning vulvectomy for the treatment of vulvar intraepithelial neoplasia 2-3: a study of 21 cases. Eur J Gynaecol Oncol 1998; 19:508-10.
18. Penna C, Fallani MG, Fambrini M, Zipoli E, Marchionni M. CO2 laser surgery for vulvar intraepithelial neoplasia: excisional, destructive and combined techniques. J Reprod Med. 47(11): 913-918; 2002.
19. Sykes P, Smith N, McCormick P, Frizelle FA. High-grade vulval intraepithelial neoplasia (VIN 3): a retrospective analyses of patient characteristics, management, outcome and relationship to squamous cell carcinoma of vulva 1989-1999. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2002; 4291:69-74.
20. Primo WQSP. Vulva. In: Trindade ES, Primo WQSP. Manual de Ginecologia Oncológica. São Paulo: Medsi; 2004. P. 356.

27 CÂNCER DE VULVA

Walquíria Quida Salles Pereira Primo
Leonardo Martins Campbell

Raro, mas de tratamento multidisciplinar e complexo, seus sintomas tendem a ser escondidos de familiares. Atenção às queixas é importante para o diagnóstico precoce, antes mesmo que autoestima seja afetada

27 Câncer de vulva

Walquíria Quida Salles Pereira Primo
Leonardo Martins Campbell

O câncer de vulva não é uma doença comum: representa 3% a 5% das neoplasias ginecológicas malignas, chegando a 8% devido ao aumento da expectativa de vida. Não está incluído nas estimativas de câncer do Instituto Nacional do Câncer (INCA) no Brasil, mas está em outros países. Nos Estados Unidos, a estimativa, em 2017, é de aproximadamente 6.020 casos novos e 1.150 óbitos por câncer de vulva. Esse número corresponde, naquele país, a 0,4% de todos os casos de câncer, e causa 0,2% de todas as mortes por câncer, com uma sobrevida média, após 5 anos, de 71,9%.[1-5]

Sua história natural pode ter origem viral e não viral. Em pacientes mais jovens geralmente é induzido pelo HPV, e em pacientes mais idosas geralmente é deflagrado a processo inflamatório crônico. É mais frequente em pacientes acima de 65 anos, porém cerca de 15% das pacientes têm menos de 40 anos. Quanto ao tipo histológico o mais frequente é o carcinoma de células escamosas ou epidermoide, que corresponde a 90% dos casos.[2, 3, 6]

O carcinoma epidermoide de vulva se divide nos subtipos queratinizante (65 a 80% dos casos), basaloide e condilomatoso (Esses dois últimos, 20% a 30% dos casos). O tipo queratinizante geralmente é o que ocorre na pós-menopausa, enquanto o basaloide e o condilomatoso tendem a ocorrer na pré e perimenopausa, geralmente precedidos por uma neoplasia intraepitelial vulvar (NIV).[7]

Um estudo com 405 pacientes com NIV II e III mostrou progressão para câncer em 62,5% dos casos não tratados com NIV II e III persistente, em média, em 3,9 anos. Nos casos tratados, apenas 3,8% evoluíram para doença invasiva.[8] Especificamente, 80% dos casos de NIV III não tratados evoluem para o câncer de vulva.[7,9]

Classificação histológica do câncer de vulva [7]

- Carcinoma:
  - -Epidermoide (escamoso): queratinizante, basaloide e condilomatoso.
  - -Carcinoma basocelular
  - -Condiloma gigante de Buschke-Löwenstein
- Melanoma
- Adenocarcinoma
- Sarcoma
- Metástases
- Extensão de tumores da glândula de Bartholin e da uretra

Classificação clínico-patológica dos principais tipos de câncer de vulva [7,10]

- Tipo 1
  - -Idade > 60 anos; não associado ao câncer do colo uterino, unifocal.
  - -Atipia vulvar, queratinizados. São carcinomas epidermoides bem diferenciados. A presença do DNA do HPV é rara (< 15%).
  - -Lesões precursoras: distrofia vulvar, líquen escleroso, hiperplasia celular

escamosa.

-Não se associa a condiloma, DST e tabagismo.

- Tipo 2

-Idade < 60 anos;

-Associação com câncer do colo uterino, multifocal.

-A imunossupressão tem papel importante.

-Tumores intraepiteliais (basaloides), pouco diferenciados.

-Associação com o HPV frequente (> 60%), geralmente subtipos 16 e 18, NIV pré-existente.

-Associação com condiloma, DST e tabagismo.

Quadro clínico

O sintoma mais comum é o prurido de longa data, presente em 90% dos casos. A lesão pode ser unifocal, variando de um pequeno nódulo, placa ou úlcera até extensas formas ulceráticas, exofíticas e infiltrativas. Mais frequentemente localizam-se nos grandes lábios, mas pode surgir em outras áreas vulvares e períneo. No caso de doença avançada há sangramento, corrimento e dor.[11, 12]

Diagnóstico

O diagnóstico é firmado através da biópsia, que deve incluir tecido normal adjacente, para permitir a avaliação da profundidade da invasão.[3]

O exame físico deve incluir adequada avaliação do tamanho do tumor, a extensão para mucosas adjacentes e estruturas ósseas e o possível envolvimento dos linfonodos inguinais. Deve também ser avaliado possível envolvimento uretral, da bexiga e do reto. A vagina e o colo também precisam ser avaliados. Outros exames devem ser considerados para tumores grandes e na suspeita de metástases, para se buscar um estadiamento correto antes do tratamento (Tabela 1):

Tabela 1: Estadiamento Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), 2009 [13]

Estádio I	Tumor confinado à vulva
IA	Lesões ≤ 2 cm de tamanho, confinadas à vulva ou períneo, com invasão estromal ≤ 1,0 mm*, sem metástase linfonodal.
IB	Lesões > 2 cm de tamanho ou com invasão estromal > 1,0 mm, confinadas à vulva ou períneo, sem metástase linfonodal.
II	Tumor de qualquer tamanho, com extensão às estruturas perineais adjacentes (1/3 inferior da uretra, 1/3 inferior da vagina, ânus) sem metástase linfonodal.
III	Tumor de qualquer tamanho ou com extensão às estruturas perineais adjacentes (1/3 inferior da uretra, 1/3 inferior da vagina, âtnus), com metástase linfonodal inguino-femoral.
IIIA	(i) Com 1 metástase linfonodal (≥ 5 mm), ou (ii) 1 a 2 metástases linfonodais (≥ 5 mm).
IIIB	(i) Com 2 ou mais metástases linfonodais (≥ 5 mm), ou (ii) 3 ou mais metástases linfonodais (< 5 mm).
IIIC	Linfonodos positivos e com comprometimento extracapsular.
IV	O tumor invade outras estruturas regionais (2/3 superiores da uretra, 2/3 superiores da vagina) ou estruturas à distância.
IVA	O tumor invade: (i) Mucosa da uretra superior e/ou mucosa vaginal, da bexiga, do reto, ou o tumor está fixo ao osso pélvico, ou (ii) Linfonodos inguino-femorais fixos ou ulcerados.
IVB	Quaisquer metástases à distância, inclusive linfonodos pélvicos.

* A profundidade de invasão é definida como a medida do tumor a partir da junção epitelial-estromal da papila adjacente mais superficial até o ponto de invasão mais profundo.

Fonte: Pecorelli, S. 2009. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet. 2009 May;105(2):103-4.

Carcinoma escamoso superficialmente invasivo

A ISSVD propôs, em 1983, como definição de carcinoma escamoso superficialmente invasivo, aquele carcinoma com diâmetro ≤ 2 cm e

profundidade ≤ 1 mm, medido a partir da junção dermoepidérmica da papila dérmica adjacente mais superficial até o ponto mais profundo de invasão. A invasão do espaço vascular exclui o tumor dessa definição [6].

Padrão de disseminação metastática

A disseminação ocorre através do crescimento local, da extensão para órgãos adjacentes, pelo sistema linfático (Linfonodos inguinais superficiais, femorais e pélvicos, e via hematogênica para sítios à distância). A drenagem linfática da vulva segue um trajeto a partir dos linfonodos inguinais superficiais para os profundos e por último para os linfonodos pélvicos. Quando o tumor tem localização no clitóris ou corpo perineal, ou seja, de localização central, a drenagem linfática ocorre bilateralmente, e aumenta a possibilidade de comprometimento dos linfonodos pélvicos.[3,7] O entendimento da drenagem linfática da vulva é ponto importante para se definir e individualizar a terapêutica.

Linfonodo sentinela

A pesquisa do linfonodo sentinela (LS) é o mapeamento linfático intraoperatório, ou seja, investiga o primeiro linfonodo a receber metástase de um tumor primário, propiciando condições para a realização da linfadenectomia seletiva. Pode ser realizada nos casos de câncer de vulva através da injeção de azul patente na derme adjacente ao tumor primário ou pela linfocintilografia após injeção de tecnécio próximo ao tumor. Ela pretende avaliar qual paciente de fato se beneficiará com a linfadenectomia inguinal, sem comprometer a segurança oncológica.[14,15] A taxa de detecção associando-se os dois métodos, é de 94,7% a 100%. Isoladamente, é de 76% com azul patente e 99% com tecnécio[16.] Uma vez positivo o LS, completa-se a cirurgia com linfadenectomia inguinofemoral homolateral.[17]

Os motivos que levaram ao estudo do linfonodo sentinela no câncer de vulva foram a morbidade ocasionada pela linfadenectomia inguinofemoral, a baixa frequência de metástases linfonodais nos estádios iniciais e a falta de acurácia em técnicas não invasivas para detectar metástase linfonodal.

Os casos mais apropriados para a realização da pesquisa do linfonodo sentinela são: tumor único com mais de 1 mm de profundidade e até 4 cm de diâmetro sem linfonodos fixos. Nessas circunstâncias espera-se apenas 20 a 30% de linfonodos comprometidos e se evitaria a linfadenectomia inguinofemoral em até 70% dos casos.[12,14,18]

O curso clínico do câncer de vulva geralmente é favorável com taxas de sobrevida, em 5 anos, ao redor de 70%. Na ausência de linfonodos inguinais comprometidos a sobrevida atinge até 90% dos casos, independente do tamanho do tumor primário. A metástase linfonodal é o fator prognóstico isolado mais importante. Quando há algum linfonodo comprometido, mesmo que seja apenas um, a taxa de sobrevida cai para 57% e apenas 1/5 das pacientes sobrevivem se houver comprometimento de linfonodos pélvicos.[3] Um estudo italiano mostrou que o tipo de cirurgia realizado, o estadiamento e a invasão estromal acima de 9 mm foram fatores determinantes em predizer a sobrevida (Tabela 2).[19]

Tabela 2: Sobrevida de pacientes com câncer de vulva por estadiamento (1999-2001) [7, 20]

Estágio FIGO	N pacientes	Sobrevida global (%)		
		1 ano	2 anos	5 anos
I	286	96,4	90,4	78,5
II	266	87,6	73,2	58,8
III	216	74,7	53,8	43,2
IV	71	35,3	16,9	13,0

A importância do estadiamento no prognóstico também pode ser verificada na tabela abaixo, de sobrevida global em diferentes agrupamentos de estádios (Tabela 3).

Tabela 3: Sobrevida por agrupamentode estádios[1,11]

Agrupamento de estágios	Sobrevida em 5 anos
Doença local	86%
Metástases regionais	54%
Metástases à distância	16%

Estudo histopatológico da peça operatória

As informações relevantes para o laudo anatomopatológico do câncer de vulva são:

- Grau de diferenciação
- Profundidade da invasão
- Espessura do tumor
- Diâmetro do tumor
- Localização e configuração macroscópica
- Presença ou ausência de invasão vascular linfática e/ou sanguínea
- Presença ou ausência de comprometimento das margens
- Tumor extravulvar
- Alterações não neoplásicas
- Estudos especiais, se houver

Tratamento

A tendência atual para o tratamento do câncer de vulva é individualizar os casos e enfatizar ressecções cirúrgicas mais conservadoras. Com as abordagens mais conservadoras há menos complicações. O tratamento do carcinoma superficialmente invasivo sem comprometimento vascular é a exérese local da lesão com 2 cm de margem de segurança, sem necessidade de linfadenectomia inguinal, pois o risco de metástase linfonodal é inferior a 1%.[21] Aparentemente, há uma associação entre o risco de recorrência e a largura das margens da peça cirúrgica. Quando as margens microscópicas têm 8 mm ou menos no tecido fixado com formol, a recorrência local é de 30% a 52%.[22, 23]

Os tumores residuais ou recorrentes após radioterapia devem ser avaliados com confirmação histológica, e a cirurgia adicional avaliada conforme a possibilidade da paciente e da equipe cirúrgica. Caso a equipe julgue necessário, deve encaminhar a paciente para centro especializado.[7]

A cirurgia para câncer de vulva com invasão além de 1 mm de profundidade é a vulvectomia com incisão tripla (duas incisões seguindo as linhas de força da região inguinal e outra ao redor da vulva), e linfadenectomia inguinal ipsilateral ou bilateral, dependendo do tamanho do tumor primário e da localização. Em tumores laterais apenas a linfadenectomia ipsilateral é indicada, mas caso se encontre metástases linfonodais no exame

de congelação, é realizada a linfadenectomia contralateral.[12, 24]

O tratamento deve ser guiado pelo estádio da doença. Os estádios iniciais (Estádio I, e Estádio II pequeno ≤4 cm) têm tratamento primariamente cirúrgico, desde uma excisão com margens amplas (Tumores ≤1 mm de invasão) até a vulvectomia radical com linfadenectomia inguinal bilateral. A linfadenectomia pélvica é unilateral para tumores a mais de 2 cm da linha média vulvar, e bilateral para tumores centrais anteriores ou posteriores.[25]

Tumores localmente avançados (Estádio II 4 cm, e Estádio III) são abordados após investigação radiológica à procura de linfonodos inguinais ou pélvicos suspeitos. Se o exame não indicar metástase inguinal, é feita a investigação cirúrgica (exame de congelação) das cadeias linfáticas. Apesar de a cirurgia, quando possível, ser preferível, o tratamento primário é radioterápico, e essa dissecção irá guiar a irradiação inguinal ou pélvica. No caso de linfonodos suspeitos, se houver confirmação histológica o tratamento também é radioterápico. A quimioterapia radiossensibilizante também é utilizada, assim como no câncer do colo uterino, concomitante à radioterapia.[7, 25]

Nos casos de doença recorrente, deve-se realizar a ressecção do tumor. Quando este atingir vagina, uretra ou ânus, após excluir metástase regional ou à distância, pode ser indicada a exenteração pélvica. A exenteração é um procedimento radical que deve ser realizado por profissionais adequadamente treinados, em pacientes cuidadosamente selecionadas e informadas.[25] Caso a equipe assistente julgue necessário, deve encaminhar a paciente para centro especializado.

A dose de radioterapia preconizada é de 5.000 a 5.500 cGy na região inguinal, e de 4.500 a 5.000 cGy na pelve. A radioterapia local pode ser indicada em tumores grandes no pré-operatório, facilitando a cirurgia e nos casos de recorrência.

A quimioterapia e radioterapia associadas têm sido indicadas nos casos de cânceres localmente avançados ou recidivados. Nos casos de tumor localmente avançado alguns estudos apontam regressão de até 70% do tumor, o que propicia realização de cirurgias menos mutiladoras.[(26)] Essa abordagem não está indicada nos casos de tumores que podem ser adequadamente tratados com cirurgia, e é realizada de forma experimental.

Seguimento

O seguimento no primeiro ano deve ser de 4 em 4 meses; a seguir, de 6 em 6 meses, com avaliação clínica e exame ginecológico com vulvoscopia. O exame físico é fundamental, e a paciente deve procurar assistência médica abreviando o período de retorno caso perceba alguma alteração sugestiva de recorrência local ou à distância. A critério do que esteja disponível e conforme as queixas da paciente, podem ser solicitados exames complementares como radiografia ou tomografia de tórax, assim como ultrassonografia pélvica e abdominal.[11]

Recidivas

A recidiva pode ser local, regional e à distância, e em 80% dos

casos ocorre nos dois primeiros anos após o tratamento. Cerca de 50% ocorrem no local da lesão primária e pode ser tratada com excisão local e radioterapia. As recidivas em linfonodos e a distância têm tratamento difícil e prognóstico ruim. Em alguns casos se indica a quimioterapia com cisplatina, com uma taxa de resposta de até 30%.[3]

Conclusões

O câncer de vulva é raro, de tratamento multidisciplinar e complexo. A paciente deve ser encaminhada para um centro especializado, e como afeta a autoestima feminina os sintomas tendem a ser escondidos de familiares, portanto a atenção às queixas é importante para o diagnóstico precoce. A profilaxia primária com a vacina contra o HPV promete reduzir de forma importante os cânceres de vulva HPV-induzidos, e deve ser incentivada.

Melanoma vulvar

O melanoma de vulva é raro, porém é o segundo câncer invasivo de vulva mais frequente. Corresponde cerca de 5% a 10% dos cânceres de vulva. A incidência dos melanomas tem aumentado na Austrália e nos Estados Unidos da América. Sua incidência é muito maior entre indivíduos caucasianos do que entre negros [27].

A neoplasia provavelmente tem origem em um nevo ou em área da pele que tem componente de nevo. Isso tem levado à recomendação que todos os nevos pigmentados, situados na região da vulva devam ser excisados profilaticamente, principalmente se a mulher pertence a grupo de risco, que está relacionado à história familiar de melanoma; pouca reação protetora da pele ao sol, principalmente com história de queimadura solar na adolescência; manchas na pele não usuais com qualquer das seguintes características: serem escuras ou negro-azuladas, terem padrão de cor manchado ou borrado, terem borda recortada ou denteada ou desvanecida manchas que apresentam alteração recente no tamanho, forma ou cor e qualquer mancha maior que 25 mm [28].

As características clínicas do melanoma situado na vulva são as mesmas do melanoma encontrado em qualquer outra região da pele do corpo. De um modo geral, o melanoma se apresenta pigmentado e elevado, podendo estar ulcerado. A idade média das pacientes com a lesão maligna é de 65 anos. A paciente pode relatar prurido, sangramento ou crescimento de uma área pigmentada. Muitas lesões se situam nos grandes lábios e no clitóris. Dentre todos os melanomas estudados, 46% deles se encontravam no epitélio de áreas glabras, 12% em áreas com pelos e 35% em ambas as áreas. As lesões da mucosa são similares ao lentigo com agrupamentos e as da pele vulvar apresentam o padrão da doença de Paget.

O diagnóstico do melanoma muitas vezes é confundido com o carcinoma de células escamosas indiferenciado, especialmente quando na histologia eles são amelanocíticos.

O prognóstico está relacionado com o tamanho da lesão e a profundidade da invasão. A classificação de Clark, usada para melanoma em outros sítios da pele, aplica-se também na pele da vulva. Ela utiliza níveis his-

tológicos. Em 1970, Breslow publicou um estudo onde mostrou uma técnica para medida da espessura da área invadida pelo melanoma e demonstrou que a sobrevida das pacientes se relacionava com essa medida. O melanoma restrito à epiderme (in situ) tem um potencial de cura de 99%; quando as lesões são finas (espessura menor que 0,75 milímetros) a sobrevida da paciente em cinco anos é maior que 98% e quando a profundidade da lesão atinge mais de 4 milímetros a sobrevida da paciente cai para 50%. Havendo metástase o prognostico torna-se reservado. Se há comprometimento de linfonodos regionais a sobrevida em cinco anos é de 36% e cai para 5% se há metástase à distância.

Existem evidências de que as lesões podem progredir em metástase para os linfonodos profundos, mesmo na ausência de comprometimento dos linfonodos inguinais, embora essa ocorrência não seja a experiência da maioria dos autores.

A abordagem clássica do melanoma vulvar é cirúrgica, com a realização da vulvectomia radical e linfadenectomia inguinal e pélvica. No entanto, está ocorrendo uma tendência à cirurgia mais conservadora. O grande estudo com 596 mulheres portadoras de melanoma vulvar foi realizado cirurgia em mais de 90% dos casos de pacientes nos estádios zero a três de Clark. A excisão local foi feita principalmente nos estádios zero e um. A linfadenectomia foi realizada em mais de 50% dos casos de pacientes em estádio mais avançado [3].

A excisão local radical com margem de segurança de 2 cm, para lesões com mais de 7 mm de extensão e com profundidade de 3 cm a 4 cm é adequada para lesões circunscritas. Se a lesão for intraepitelial haverá cura em 100% das vezes. Mesmo em casos de estar o melanoma incluído na classificação de Clark I ou II, a excisão local ampla pode ser um tratamento adequado. À medida que a lesão aprofunda, o risco de metástase linfonodal aumenta e o prognóstico cai consideravelmente. No estudo de Podratz e colaboradores as taxas de sobrevida de pacientes operadas foram de 100% no nível II, 83% no nível III, 65% no nível IV e 23% no nível V. O estudo foi realizado, considerando sobrevida de 10 anos. O comprometimento linfonodal aumenta na medida em que a invasão local se aprofunda, situando em 23% no nível V de Clark, 23% no nível IV, 16% no nível III, 10% no nível II e 0% no nível I. Quando não houve comprometimento linfonodal a sobrevida das pacientes tratadas cirurgicamente por melanoma foi de 88%, 77%, 88% e 85% para os níveis I a IV de Clark, respectivamente. Usando o método de Breslow, há sobrevida próxima de 100% nas pacientes que tiveram lesão menos que 1,5 milímetros de espessura, 65% e 70% nas pacientes com lesões entre 1,5 mm e 4 mm de profundidade e 25% e 35% de sobrevida em pacientes com lesão invasora com mais de 4 mm de profundidade [28].

O papel da linfadenectomia na cirurgia do melanoma, provavelmente é muito mais prognóstico que curativo. Se a doença está limitada à vulva, respeitando sua área e os linfonodos são negativos, a sobrevida é boa. É rara uma sobrevida longa para as pacientes que apresentam comprometimento linfonodal. A maioria delas

morre em consequência da doença [29].

Conclusão

Tumor Büschke Löwestein: é uma variante rara do condiloma acuminado e que apresenta comportamento maligno pelo crescimento local, sem potencial metastático. Atinge grupo de pacientes de idade inferior aos 45 anos. O tumor se manifesta como uma lesão papilomatosa e exofítica de grande tamanho, hiperqueratótica e às vezes ulcerada. Os tipos condilomatosos, assim como os invasivos estão associados ao HPV 6 e 11. A recidiva é frequente. Não se deve indicar a radioterapia, porque os raios ionizantes provocam transformação da célula diploide em aneuploide. O tratamento é excisão ampla da lesão ou vulvectomia simples [30].

Carcinoma basocelular: geralmente é um tumor pequeno, mais frequente nos grandes lábios e pode ter ulceração central. Corresponde a 2% dos tumores malignos da vulva. O tratamento é a exérese do tumor [3].

Adenocarcinoma de glândula de Bartholin: é uma lesão rara que ocorre em cerca de 1% dos cânceres vulvares. O pico de incidência ocorre em mulheres em torno de 60 anos, apesar de ser encontrado em pacientes mais jovens. Dispareunia, tumoração ou úlcera são os sintomas mais evidenciados. O aumento do tamanho da glândula de Bartholin na pós-menopausa dever ser investigado, considerando ser câncer até prove o contrário. O tratamento preconizado é vulvectomia com linfadenectomia inguinal [3].

Doença de Paget vulvar invasiva: a doença de Paget é dividida em mamária e extramamária. A doença extramamária de Paget (DPE) é um grupo raro de neoplasias cutâneas com diferentes localizações e história natural. As lesões são usualmente encontradas em áreas com alta densidade de glândulas apócrinas: vulva, ânus, região perianal e axila. A localização mais frequente da DPE nas mulheres está na vulva, seguindo a região perianal em 20% dos casos. A DPV corresponde a menos de 1% das neoplasias vulvares. Sua característica é a proliferação intraepitelial de células apócrinas, denominadas células de Paget, e estão localizadas na camada basal, podendo atingir toda a espessura do epitélio. O tratamento é cirúrgico, podendo ser realizada uma excisão alargada ou vulvectomia, de acordo com os achados histológicos e extensão da doença. A linfadenectomia inguinal deve ser realizada no caso de doença invasiva e adenocarcinoma vulvar subjacente.

A taxa de recorrência da doença é alta e pode ocorrer vários anos após o tratamento. A invasão da derme, doença periclitoriana ou perianal, presença de carcinomas subjacentes ou associados, e metástase de linfonodos são fatores de mau prognóstico [6].

Referências

1. Cancer Facts and Figures 2017. Disponível em: www.cancer.org .Acessado em 08 de fevereiro de 2017.
2. Hampl M, Sarajuuri H, Wentzensen N, et al. Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal, and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer. Obstetrics & Gynecology. 2006;108(6):1361-8.
3. DiSaia PJ, Creasman WT. Clinical Gynecologic Oncology. 8ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. P. 219-244.
4. SEER Stat Fact Sheets: Vulvar Cancer [Internet]. National Cancer Institute. 2016 [cited Oct 19, 2016]. Disponível em: http://seer.cancer.gov/statfacts/html/vulva.html. Acessado em: 10 de janeiro de 2017.
5. INCA. MS / INCA / Estimativa de Câncer no Brasil, 2016. Rio de Janeiro: Coordenação de Prevenção e Vigilância / Divisão de Vigilância. Disponível em: http://www.inca.gov.br/wcm/dncc/2015/dados-apresentados.pdf. Acessado em: 6 de fevereiro de 2016.
6. Berek JS, Hacher NE, Gynecologic Oncology. 6ª ed. Plyladelphia: Walters Kluwer; 2015. p. 560-607.
7. Alkatout I, Schubert M, Garbrecht N, et al. Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. International Journal of Women's Health. 2015;7:305-13.
8. Jones RW, Rowan DM, Stewart AW. Vulvar intraepithelial neoplasia: aspects of the natural history and outcome in 405 women. Obstetrics & Gynecology.2005;106(6):1319-26.
9. Bigby SM, Eva Lj, Fong KL, Jones RW. The Natural History of Vulvar Intraepithelial Neoplasia, Differentiated Type: Evidence for Progression and Diagnostic Challenges. Int J Gynecol Pathol. 2016 Nov;35(6):574-584.
10. Neto GB. Manual de Condutas em Ginecologia Oncológica / AC Camargo Cancer Center. São Paulo: FAP; 2014. Disponível em: http://www.accamargo.org.br/files/Arquivos/manualginecologiaoncologica.pdf. Acessado em: 10 de janeiro de 2017.
11. American Cancer Society. Vulvar cancer detailed guide. Cancer Facts and Figures 2016: American Cancer Society; 2016. Disponível em: https://www.cancer.org/. Acessado em: 16 de outubro de 2016.
12. Nooij LS, Brand FA, Gaarenstroom KN, et al. Risk factors and treatment for recurrent vulvar squamous cell carcinoma. Crit Rev Oncol Hematol. 2016 Oct;106:1-13. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.07.007. Epub 2016 Jul 25.
13. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2009;105(2):103-4.
14. Klapdor R, Hillmanns P, Wolber L, et al. Outcome After Sentinel Lymph Node Dissection in Vulvar Cancer: A Subgroup Analysis of the AGO-CaRE-1 Study. Ann Surg Oncol. 2016 Nov 28. [Epub ahead of print].
15. Moore RG, Robison K, Brown AK, et al. Isolated sentinel lymph node dissection with conservative management in patients with squamous cell carcino-

ma of the vulva: a prospective trial. Gynecologic oncology. 2008;109(1):65-70.
16. Radziszewski J, Kowalewska M, Jedrzejczak T, et al. The accuracy of the sentinel lymph node concept in early stage squamous cell vulvar carcinoma. Gynecologic oncology. 2010;116(3):473-7.
17. Nicoletto MO, Parenti A, Del Bianco P, et al. Vulvar cancer: prognostic factors. Anticancer research. 2010;30(6):2311-7.
18. Vidal-Sicart S, Puig-Tintoré LM, Lejárcegui JA, et al. Validation and application of the sentinel lymph node concept in malignant vulvar tumours. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2007;34(3):384-91.
19. Iyibozkurt A, Dural O, Topuz S, et al. Groin recurrence following Stage IA squamous cell carcinoma of the vulva with negative nodes on superficial inguinal lymphadenectomy. European journal of gynaecological oncology. 2010;31(3):354.
20. Beller U, Quinn M, Benedet J, et al. Carcinoma of the Vulva. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2006;95:S7-S27.
21. Van Doorn HC, Ansink A, Verhaar-Langereis MM, et al. Neoadjuvant chemoradiation for advanced primary vulvar cancer. The Cochrane Library. 2006.
22. Iacoponi S, Zapardiel I, Diestro MD, et al. Prognostic factors associated with local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. Journal of gynecologic oncology. 2013;24(3):242-8.
23. Heaps JM, Fu YS, Montz FJ, Hacker NF, Berek JS. Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. Gynecologic oncology. 1990;38(3):309-14.
24. Levenback CF, van der Zee AG, Rob L, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with gynecologic cancers Expert panel statement from the International Sentinel Node Society Meeting, February 21, 2008. Gynecologic oncology. 2009;114(2):151-6.
25. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Vulvar cancer (Squamous Cell Carcinoma) guidelines Version 1.2017. In: National Cancer Institute, US Dept of Health and Human Services, editor. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®); 2016.
26. Blake P. Radiotherapy and chemoradiotherapy for carcinoma of the vulva. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2003;17(4):649-61.
27. Hou JY, Baptiste C, Hombalegowda RB, et al. Vulvar and vaginal melanoma: A unique subclass of mucosal melanoma based on a comprehensive molecular analysis of 51 cases compared with 2253 cases of nongynecologic melanoma. Cancer. 2016 Dec 27. doi: 10.1002/cncr.30473. [Epub ahead of print].
28. Podratz KC et al: Melanoma of the vulva: An update. Gynecol Oncol, 1983, 16:153.
29. Iacoponi S, Rublo P, Garcia E, et al. Prognostic Factors of Recurrence and Survival in Vulvar Melanoma: Subgroup Analysis of the VULvar CANcer Study. Int J Gynecol Cancer. 2016 Sep;26(7):1307-12.
30. Sporket M, Rubben A. Buschke-Lowenstein tumors. Hautarzt. 2017 Jan 10. doi: 10.1007/s00105-016-3924-x. [Epub ahead of print].



NEOPLASIA INTRAEPITELIAL DE VAGINA

Walquíria Quida Salles Pereira Primo

A maioria das pacientes é assintomática. O diagnóstico é feito a partir de uma colpocitologia anormal. As mulheres com maior risco de desenvolver NIVA são aquelas com antecedente de NIC

28 Neoplasia intraepitelial de vagina

Walquíria Quida Salles Pereira Primo

O primeiro relato de neoplasia intraepitelial de vagina (NIVA) foi descrito em 1952 por Graham e Meigs[1]. A NIVA representa 1% de todas as neoplasias intraepiteliais do trato genital inferior e 0,1% a 0,2% de todos os cânceres. Sua incidência é de 0.2 a 0.3 casos por 100.000 mulheres nos EUA, ou seja, corresponde a 100 vezes menos a incidência de neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Frequentemente está associada à infecção pelo HPV 16 e 18. A idade do grupo afetado é 10 anos mais elevada que a de NIC, com média de 51 anos [2,3].

Os fatores de risco são semelhantes aos da neoplasia intraepitelial cervical e vulvar. As mulheres com maior risco de desenvolver NIVA são aquelas com antecedente de NIC; de RT para tratamento de câncer do colo do útero; de histerectomia por NIC ou câncer e mulheres imunocomprometidas.

Enfim, antecedente de neoplasia cervical e tabagismo são os fatores mais importantes para o desenvolvimento de NIVA II e III [4].

A exposição ao dietilestilbestrol está associada ao adenocarcinoma de células claras e não a NIVA e câncer escamoso de vagina [1].

A taxa de progressão de NIVA para câncer é 5% das pacientes tratadas. Após radioterapia, a NIVA não-tratada, 25% podem evoluir para câncer de vagina.

Os critérios de gradação das NIVAs são semelhantes aos do colo do útero: NIVA I, II ou III. Sendo que NIVA I corresponde a alterações induzidas pelo HPV sem estabelecer um potencial progressivo para câncer de vagina. No entanto, está associada ao HPV de alto risco em 64% a 84% dos casos [5]. Sherman & Paull (1993) sugeriram o uso da terminologia lesão intraepitelial escamosa de baixo grau vaginal para NIVA I e lesão intraepitelial escamosa de alto grau vaginal para NIVA II e III [6].

Diagnóstico

Concernente ao diagnóstico clinico, a maioria das pacientes é assintomática. A lesão geralmente se localiza no terço superior da vagina em 54% - 92% das vezes e na sequência de frequência, 32% no terço inferior, 14% no terço médio e em 50% dos casos a doença é multifocal.

Usualmente o diagnóstico é feito a partir de uma colpocitologia anormal e a colposcopia identifica as áreas de eleição para a realização da biópsia. Durante a colposcopia é importante examinar as quatro paredes da vagina do ápice para o introito. Em pacientes histerectomizadas examinar a cúpula vaginal, 3h e 9h. As alterações encontradas são lesões esbranquiçadas, eritematosas ou ulceradas. Faz se necessário avaliar ao colposcópio a superfície, as bordas e a vascularização dessas lesões e a realização de biópsia. O teste com iodo pode ser útil para delinear essas lesões.

Nas pacientes após a menopausa pode se indicar uso de estrogê-

nio tópico 3 a 4 semanas antes da realização da colposcopia. Dez por cento das pacientes com NIVA têm NIV, logo a vulva deve também ser adequadamente examinada [4].

Existem algumas situações clínicas que podem dificultar o diagnóstico de NIVA como atrofia cúpula vaginal pós-radioterapia, adenose vaginal, extensão da zona de transformação congênita, ulceração vaginal por tampão e alterações induzidas por dietilestilbestrol.

Segue abaixo a Terminologia colposcópica da vagina, recomendada pela Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia (IFCPC) para uniformizar o laudo e propiciar melhor qualidade ao exame[7]:

Terminologia colposcópica da vagina IFCPC 2011:

1. Avaliação geral: colposcopia adequada ou inadequada (especificar o motivo sangramento, inflamação, cicatriz, etc);

2. Achados colposcópicos normais: epitélio escamoso original: maduro ou estrófico:

3. Achados colposcópicos anormais:
- Princípios gerais:
- Terço superior/ 2 terços inferiores
- Anterior/posterior/lateral (direito ou esquerdo)
- Grau 1 (menor):
- Epitélio acetobranco tênue
- Mosaico fino
- Pontilhado fino
- Grau 2 (maior):
- Epitélio acetobranco denso
- Mosaico grosseiro
- Pontilhado grosseiro
- Suspeita de invasão:
- Vasos atípicos
- Sinais adicionais: vasos frágeis, superfície irregular, lesão exofítica, necrose, ulceração (necrótica), neoplasia tumoral/grosseira
- Não específico:
- Epitélio colunar (adenose)
- Captação da solução de lugol: positiva (corado) ou negativa (não corado) (teste de Schiller negativo ou positivo).
- Miscelânea: erosão (traumática), condiloma, pólipo, cisto, endometriose, inflamação, estenose vaginal, Zona de transformação congênita.

Tratamento

A NIVA I e HPV não se tratam porque não são consideradas de risco oncológico, geralmente regridem espontaneamente.

No entanto, devem ser controladas e nos casos de dúvidas quanto a evolução da lesão, deve-se realizar outra biópsia. Quando persistente, o tratamento destrutivo (eletrocauterização ou aplicação de ácido tricloroacético) pode ser realizado [8,9].

Existem inúmeras opções de tratamento para NIVA II e III e a escolha depende da idade da paciente, da quantidade e localização das lesões.

Considerando o potencial evolutivo da NIVA II e III para câncer de vagina a abordagem por técnica excisional é a mais indicada.

Porém existem situações que se pode optar pelo tratamento mais conservador, como em pacientes jovens com lesão multifocal. Nesses casos, pode-se usar imiquimod a 5%

guiado pelo colposcópio, por 4 a 8 semanas. O imiquimod estimula resposta imune por induzir a secreção do interferon α, interleucina 12 e fator de necrose tumoral pelas células mononucleares [10].

Conforme um estudo de Lin et al. (2005) o uso tópico do ácido tricloroacético não é eficaz no tratamento de NIVA II e III [11]. Numa série de 132 casos, quando analisado os tratamentos excisional, eletrocoaglação e 5-Fluoracil para NIVA II e III, observou-se as seguintes taxas de cura: 69%, 25% e 46%, respectivamente [13].

Já a colpectomia foi eficaz em 88% dos casos das 105 operadas por NIVA II e III e esse procedimento levou ao diagnóstico de câncer de vagina oculto em 12% dessas pesquisadas [13].

Afastado a possibilidade de invasão, a vaporização a laser CO2 pode ser realizada, com sucesso terapêutico de 70,8% com uma ablação e de 79,2% com mais de uma ablação [14].

A radioterapia deve se evitada devido altas taxas de complicações. Contudo está indicada nos casos não responsivos aos outros tipos de tratamento [15].

Referências

1. Disaia PPJ, Creasman WTT. Clinical gynecology. 8ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 39-42.
2. Brinton LA, Nasca PC, Mallin K, et al. Case-control study of in situ and invasive carcinoma of the vagina. Gynecol Oncol. 38 (1):39–54; 1990.
3. Murta EFC, Junior MAN, Sempionato LRF, et al. Vaginal intraepithelial neoplasia: clinical-therapeutic analysis of 33 cases. Arch Gynecol Obstet. 272(4): 261-4; 2005.
4. Berek JS, Hacher NE, Gynecologic Oncology. 6ª ed. Plyladelphia: Walters Kluwer; 2015. p. 315-318.
5. Srodon M, Stoler MH, Baber GB et al. The Distribution of Low and High-risk HPV Types in Vulvar and Vaginal Intraepithelial Neoplasia (VIN and VaIN). Am J Surg Pathol 2006; 30(12):1513-1518.
6. Sherman ME, Paull G. Vaginal intraepithelial neoplasia. Reproducibility of pathologic diagnosis and correlation of smears and biopsies. Acta Cytol. 37(5):699-704; 1993.
7. Nomenclatura IFCPC 2011. Aceita no Congresso Mundial do Rio em 5 de Julho de 2011. Disponível em: http://www.ifcpc.org/pt/healthcare-professionals-3/recurso-material/nomenclatura-ifcpc-2011. Acessado em: 10 de nov de 2016.
8. Lamos C, Mihaljevic C, Aulmann S, et al. Detection of Human Papillomavirus Infection in Patients with Vaginal Intraepithelial Neoplasia. PLoS One. 1;11(12); 2016.
9. Hodeib M, Cohen JG, Mehta S, et al. Recurrence and risk of progression to lower genital tract malignancy in women with high grade VAIN. Gynecol Oncol. 141(3):507-10; 2016.
10. Haidopoulos D, Diakomanolis E, Rodolakis A, et al. Can local application

of imiquimod cream be an alternative mode of therapy for patients with high-grade intraepithelial lesions of the vagina? Int J Gynecol Cancer. 15(5): 898-902; 2005.
11. Lin H, Huang EY, Chang HY, Chien CCC. Therapeutic effect of topical applications of trichloroacetic acid for vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy. Jpn J Clin Oncol. 35(11):651-4; 2005.
12. Rome LM, England PG. Management of vaginal intraepithelial neoplasia. A series of 132 cases with long-term follow-up. Int J Gynecol Cancer 10, 382-390; 2000.
13. Indermaur MD, Martino MD, Fiorica JV, et al. Upper vaginectomy for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. Am J Obstet Gynecol. 60(12):794-795; 2005.
14. Yalcin OT; Rutherford TJ; Chambers SK; Chambers JT; Schwartz PE. Vaginal intraepithelial neoplasia: treatment by carbon dioxide laser and risk factors for failure. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 106(1):64-8, 2003.
15. Graham K, Wright K, Cadwallader B, Reed NS, Symonds RP. 20-year retrospective review of medium dose rate intracavitary brachytherapy in VAIN3. Gynecol Oncol. 106(1):105-11; 2007.



CÂNCER DE VAGINA

Walquíria Quida Salles Pereira Primo
Sonia Maria Ferri Gallina

Lesões metastásicas são duas a três vezes mais frequentes que o carcinoma primário. E provenientes do colo do útero, do endométrio, do ovário, da vulva, do reto, da uretra, da bexiga e, ainda, do coriocarcinoma

29 Câncer de vagina

Walquíria Quida Salles Pereira Primo
Sonia Maria Ferri Gallina

O carcinoma primário de vagina é um tumor raro. Corresponde de 1% a 2% dos tumores malignos ginecológicos e ocupa o quinto lugar em incidência do trato genital.

Define-se como tumor primário o tumor que origina na vagina e não acomete a vulva nem o colo do útero, ou seja, uma biópsia do colo uterino ou da vagina positivas na fase inicial do diagnóstico não pode ser considerada lesão vaginal primária, além de não ter história de câncer cervical por cinco anos, antes do diagnóstico inicial. Cerca de 70 a 80% das pacientes tem mais de 60 anos, com exceção dos tumores associados à exposição ao dietilestilbestrol (DES) intraútero (adenocarcinoma de células claras), que aparecem entre os 17 e 21 anos. As lesões metastáticas são duas a três vezes mais frequentes que o carcinoma primário e são provenientes do colo, endométrio, ovário, vulva, reto, uretra, bexiga e do coriocarcinoma [1].

O carcinoma de células escamosas representa 85% dos casos, seguido pelos adenocarcinomas, sarcomas como os leiomiossarcomas, os tumores botrioides/rabdomiossarcomas botrioide, que ocorrem no período da infância e da adolescência; os angiossarcomas e o tumor mesodermal misto em pacientes expostas a radioterapia, além dos melanomas[1].

A invasão inicial é para a parede vaginal e posteriormente para os tecidos paravaginais e paramétrios. As metástases à distância ocorrem comumente para fígado e pulmões. Os fatores de risco são exposição ao HPV e irradiação prévia. Cerca de 80% dos casos surgem em mulheres previamente tratadas por câncer de colo uterino e os 20% restantes após histerectomia por lesões benignas [2,3,4].

Diagnóstico

A história clínica deve investigar passado de câncer, radioterapia e cirurgia. Os sinais e sintomas do carcinoma vaginal são semelhantes aos do câncer do colo do útero, corrimento vaginal, sangramento após relação sexual ou após a menopausa. A maioria das lesões encontra-se no terço superior, ápice vaginal e mais comum na parede posterior, logo o exame ginecológico deve constar da inspeção direta e cautelosa rodando o espéculo de maneira delicada afim de visualizarmos toda a extensão da parede vaginal, além da realização da colpocitologia, colposcopia e biópsia. O toque vaginal e o retal são importantes para avaliar paracolpos e paramétrios.

Como o estadiamento do carcinoma vaginal é clínico e não cirúrgico deve ser solicitada a cistoscopia, a urografia excretora, a retossigmoidoscopia e radiografia do tórax, com o propósito de avaliar a extensão da doença. A ressonância nuclear magnética substitui a cistoscopia, a urografia excretora e a retossigmoidoscopia.

Na maioria dos casos o diagnóstico é tardio, porque o câncer da

vagina é assintomático nos estádios iniciais, acrescido da pouca frequência de consultas ginecológicas.

Estadiamento Clínico (FIGO-1988)

- Estádio 0 – Carcinoma in situ – NIVA
- Estádio I – Tumor confinado a parede vaginal.
- Estádio II – Tumor invade o tecido perivaginal (paracolpos, paramétrios), mas não se estende à parede pélvica.
- Estádio III – Tumor se estende à parede pélvica ou está localizado nos 2/3 superiores da vagina com metástases para os linfonodos pélvicos ou está localizado no terço inferior da vagina com metástases unilateral para os linfonodos inguinais.
- Estádio IV - Carcinoma estendendo-se além da pelve verdadeira ou comprometendo a mucosa vesical ou retal.
  - Estádio IVa – O tumor invade uretra superior, mucosa da bexiga, mucosa do reto; osso pélvico e/ou linfonodos regionais bilaterais Comprometimento dos órgãos adjacentes.
  - Estádio IVb – Qualquer metástase à distância.

Tratamento

A escolha do tratamento deve ser baseada no estadiamento, na localização do tumor, do tamanho e do tipo histológico, além das condições clínicas da paciente podendo ser cirúrgico, quimioterápico, radioterápico ou a associação de tratamentos [5].

Muitos estudos mostraram uma sobrevida melhor e uma diminuição de recorrência em pacientes com lesão na metade proximal do que as lesões em metade distal. Chyle et al., (1996) notaram que lesões menores que 5 cm tem 20% de recorrência local em 10 anos quando comparado com lesão maior de 5 cm, 40% [9] .Estudos mostram que o tipo histológico de adenocarcinoma tem um aumento de recorrência, maior incidência de metástases e menor sobrevida em 10 anos quando comparado ao carcinoma escamoso de vagina [9,13] .Conforme o estudo de Kucera et al. (2001), ao analisar 190 pacientes com câncer de vagina, em todos os estádios, todas foram tratadas apenas com radioterapia, com sobrevida em 5 anos de 41% [6]. Outro estudo, com 41 pacientes, também em todos os estádios, mostrou sobrevida estimada em 5 anos de 40,6% [7].

Referente ao tratamento cirúrgico a localização do tumor é de fundamental importância. Optado por indicação cirúrgica, as pacientes devem ser selecionadas dando a preferência aquelas que apresentam estádios I e II com lesões no terço superior, posterior ou lateral, além de que a cirurgia promove um controle local da doença e cura [10]. Nos tumores pequenos do terço superior da vagina, a cirurgia indicada é Wertheim-Meigs com colpectomia parcial. No terço inferior indica-se vulvectomia radical e colpectomia com linfadenectomia inguinofemoral. No terço médio ou lesões extensas que atinjam outro terço, a melhor opção terapêutica é a radioterapia exclusiva, pois a cirurgia combinada apresenta morbidade elevada [1].

A associação de cisplatina e radioterapia para o tratamento do câncer primário de vagina mostrou sobrevida em 5 anos de 66% considerando todos os estádios, sendo o estudo realizado com 6 pacientes EC II (50%), 4 (33%)

EC III e 2 (17%) EC IVA [8].

Tratamento de acordo com o estadiamento:

- Estádio I - Cirurgia: tumor localizado terço superior e inferior. Quando localizado terço médio está indicado radioterapia.
- Estádio II – IV: Radioterapia e quimioterapia

Exanteração pélvica é um tratamento aceitável em termos de sobrevida na doença avançada ou na recorrência, mas deve ser considerada a morbidade deste procedimento. Há relatos de 75% de complicações pós-operatórias imediatas e 85 % de complicações tardias, com uma sobrevida global em 5 anos de 40%.[11]

Seguimento

O seguimento no primeiro ano deve ser de 4 em 4 meses, a seguir de 6 em 6 meses, com avaliação clínica e exame ginecológico. No primeiro controle após o tratamento e anualmente realizar radiografia de tórax, ultrassonografia pélvico e abdominal.

Prognóstico

O estádio clinico é o mais importante indicador prognóstico. A sobrevida é menor nas pacientes acima de 60 anos de idade, sintomáticas no momento do diagnóstico, com lesões localizadas no terço médio e inferior da vagina e com tumores indiferenciados [14].

Referências

1. Disaia PPJ, Creasman WTT. Clinical gynecology. 8ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p.265-79.
2. Mazur MT, Hsueh S, Gersell DJ. Metastasis to the female tract. Analysis of 325 cases. Cancer. 1984;53(9):1978-84.
3. Brinton LA, Nasca PC, Mallin K, Schairer C, Rosenthal J, Rothenberg R, Yordan E, Richart RM. Case control study of in situ and invasive carcinoma of the vagina. Gynecol Oncol. 38(1):49-54; 1990.
4. Dittmer C, Katalinic A, Mundhenke C, Thill M, Fischer D. Epidemiology of vulvar and vaginal cancer in Germany. Arch Gynecol Obstet. 2011 Feb 22. [Epub ahead of print].
5. Sinha B, Stehman F, Schilder J, Clark L, Cardenes H. Indiana University experience in the management of vaginal cancer. Int J Gynecol Cancer. 19(4): 686-93, 2009.
6. Kucera H, Mock U, Knocke TH, Kucera E, Potter R. Radiotherapy alone for invasive vaginal cancer: outcome with intracavitary high dose rate brachytherapy versus conventional low dose rate brachytherapy. Acta obstet Gynecol Scand 2001; 80(4):355-60.
7. Hegemann S, Schafer U, Lelle R, Willich N, Micke O. Long-term results of radiotherapy in primary carcinoma of the vagina. Strahlenther Onkol; 185(3): 184-9, 2009.

8. Samant R, Lau BEC, Le T, Tam T. Primary vaginal cancer treated with concurrent chemoradiation using Cisplatinum. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 69(3): 746-50, 2007.
9. Chyle V, Zagars GK, Wheeler JA, et al .Defenitive radhioterapy for carcinoma of the vagina. Int J Radiat Oncol Biol Phys.35 : 891-905, 1996.
10. Vandana JMS, Rupinder S. et al. Role of Radical Surgery in Early Stages of Vaginal Cancer our Experience. Int J Gyn Cancer.26;1176-1181, 2016.
11. Roos EJ,Van Eijekeren, MA. Pelvic exenteration as treatment of recurrent or advanced gynecologic and urologic cancer. Int J Gyn Cancer .15;624-629,2005.
12. Ahram J, Lemus R, Schiavello HJ. Leiomyossarcoma oh the vagina:report and literature review. Int J Gyn Cancer.16; 884-891, 2006.
13. Hellman K, Lundell M e col. Clinical and histolopathologic factores realated to prognosis in primary squamous cell carcinoma of the vagina. Int J Gyn Cancer.16;1201-1211, 2006.
14. Berek JS, Hacher NE, Gynecologic Oncology. 6ª ed. Plyladelphia: Walters Kluwer; 2015. p. 608-624.



NEOPLASIA INTRAEPITELIAL DO COLO DO ÚTERO

Isabella Paolilo Calazans Corrêa
Maria Auxiliadora Madeiro Leite
Rafaela Ferreira Miziara

Sistema Bethesda, criado em 1988, é adotado para nomear e classificar lesões que podem evoluir para o carcinoma invasivo. Fatores de risco incluem idade, uso de anticoncepcionais orais, nutrição e tabagismo

30 Neoplasia intraepitelial do colo do útero

Isabella Paolilo Calazans Corrêa
Maria Auxiliadora Madeiro Leite
Rafaela Ferreira Miziara

As lesões intraepiteliais do colo uterino datam do início do século XX. São alterações citológicas, restritas ao epitélio de revestimento da cérvice, preservando o estroma cervical, caracterizando as lesões pré-malignas cervicais. A redução na incidência do carcinoma invasivo se dá primariamente ao diagnóstico acurado e tratamento dessas lesões precursoras.

A nomenclatura dessas lesões pré-malignas do colo uterino tem sofrido modificações ao longo do tempo. Em 1961, Federação InternacionaI de Ginecologia e Obstetrícia e OMS propuseram o termo displasia, que era classificada como: leve, moderada e acentuada. Richart, então, em 1967, propôs o termo neoplasia intraepitelial de colo uterino (NIC), classificando em grau I , II e III.

O Sistema Bethesda, criado em1988, revisado em 1991, 2001 e atualmente em 2014, é adotado para nomear e classificar essas lesões que podem evoluir para o carcinoma invasivo (Tabela 1)[1]. São as lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LIEBG) e as lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (LIEAG) que substituíram o termo neoplasia intraepitelial. Histologicamente, ainda adota-se o termo NIC.

Tabela 1. Correlação entre displasia/carcinoma in situ, neoplasia intraepitelial cervical (NIC) e a terminologia Bethesda

Displasia	NIC original	NIC modificada	Sistema Bethesda
Normal	Normal	Normal	Negativo para lesão intraepitelial ou malignidade
Atipia			Anormalidades celulares epiteliais (escamosas e glandulares) ASCUS, ASC-H, AGC
Atipia	Atipia coilocitótica e condiloma plano	NIC Baixo grau	Lesão intraepitelial de baixo grau (LIEBG)
Displasia leve	NIC I	NIC Baixo grau	Lesão intraepitelial de baixo grau (LIEBG)
Displasia moderada	NIC II	NIC Alto grau	Lesão intraepitelial de alto grau (LIEAG)
Displasia acentuada	NIC III	NIC Alto grau	Lesão intraepitelial de alto grau (LIEAG)
Carcinoma in situ	NIC III	NIC Alto grau	Lesão intraepitelial de alto grau (LIEAG)
Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor
Adenocarcinoma in situ			Adenocarcinoma in situ
Adenocarcinoma invasor			Endocervical Endometrial Extrauterino

Adaptado de IARC: an Introduction to Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN)2.

EPIDEMIOLOGIA

A incidência de NIC varia de 1,26 a 2,2 por 1000 mulheres / ano, sendo 86% lesão intraepitelial escamosa de baixo grau e 14% lesão intraepitelial escamosa de alto grau[3].

Os fatores de risco para as lesões precursoras e carcinoma de colo uterino são: idade, coitarca precoce, múltiplos parceiros, multiparidade, tabagismo, imunodepressão, baixo status socioeconômico, história de infecções sexualmente transmissíveis, uso de anticoncepcionais orais, estado nutricional e constituição genética. Os fatores que determinam a evolução biológica da lesão cervical permanecem obscuros, porém sabe-se que a carcinogênese HPV induzida é um processo multifatorial[4].

Nessas duas décadas, evidenciou-se que o papilomavírus humano (HPV) está presente em quase a totalidade das lesões precursoras e carcinomas cervicais, explicando a epidemiologia da doença. Mais de 100 tipos de HPV já foram catalogados e aproximadamente 40 tipos acometem o trato genital inferior, configurando um espectro clínico que abrange verrugas anogenitais, neoplasias intraepiteliais cervicais, vaginais e vulvares, além do câncer anal e genital[5]. Cerca de 99,7% dos carcinomas estão relacionados com o HPV, principalmente o HPV 16 e 18. Os estudos demonstram coinfecção pelos HPV 31,45,51 e 52[6].

O papilomavírus humano é subdividido em HPV de baixo risco, A ou I: 6,11,42,43,44 relacionados com lesão de baixo grau e verrugas genitais e HPV de alto risco, B ou II: 16, 18,31,33,35,39,45,52,56,58,59,68 que estão relacionados com lesão de baixo grau, alto grau e câncer cervical.

Nos Estados Unidos (EUA), 5,5 milhões de pessoas são infectadas pelo HPV ao ano. O risco de se adquirir HPV é de 80 a 85% das pessoas sexualmente ativas. O pico de prevalência ocorre entre 20 e 24 anos[7]. A maioria das lesões HPV induzidas são transientes e assintomáticas. A duração média é de 8 meses. Mais de 91 % se torna HPV –DNA negativo em 2 anos.

O Colégio Americano de Patologistas mostrou que mais de 1 milhão de mulheres a cada ano serão diagnosticadas com lesões intraepiteliais de baixo grau e 500 mil terão NIC II ou NIC III. A estimativa anual é que 1,2 por 1000 mulheres apresentarão NIC I e 1,5 por 1000 mulheres apresentarão NIC II, NIC III[8].

Estudos de prevalência mostram que entre 5 a 20 % da população geral tem DNA- HPV positivo, sendo maior ainda em mulheres jovens (< 30 anos). Na maioria dos casos, infecção por HPV é transitória e pode estar ou não associada com anormalidades celulares e/ou colposcópicas e /ou histológicas. Tipicamente, DNA viral não é mais detectável em 1 a 2 anos. É a infecção persistente com o HPV oncogênico que aumenta o risco de desenvolvimento de NIC 3 ou carcinoma invasivo[9]. A persistência do HPV é demonstrada antes do aparecimento e mesmo após regressão das anormalidades citológicas cervicais[10].

O epitélio cervical normal, principalmente na zona de transformação, é exposto ao HPV, causando alterações celulares que em mais de 90 % regridem por questões naturais e imunológicas[11]. Por razões desconhecidas,

possivelmente inativação dos genes supressores de tumor pelas oncoproteínas virais (supressão de E6 e E7), o HPV oncogênico persiste e menos de 10 % progride para NIC II, NIC III , invasão cervical (Figura 1).

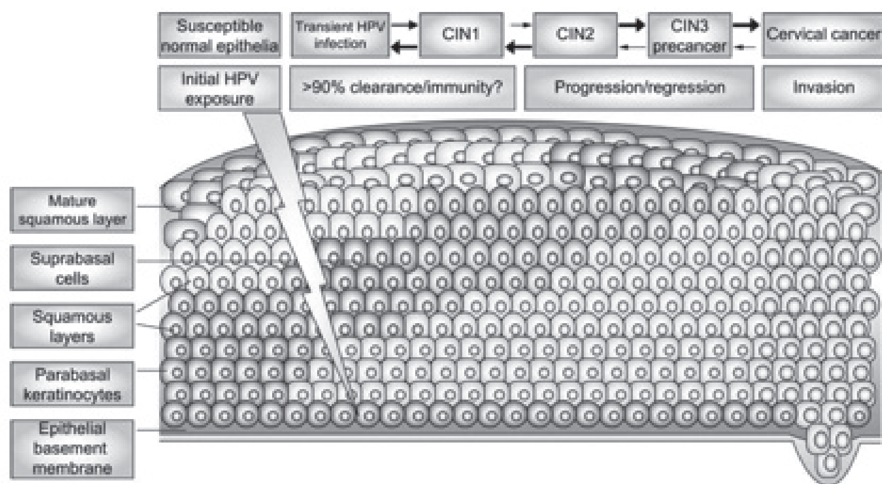


Figura 1. Diagrama esquemático para demonstrar o desenvolvimento da neoplasia cervical seguindo infecção por HPV. Infecção da zona de transformação por HPV pode ser eliminada relativamente rápido através da imunidade inata ou adaptativa ou outros mecanismos ainda não esclarecidos.Infecções HPV induzidas podem ser reconhecidas como anormalidades citológicas ou histológicas, comumente NIC 1. Maioria dessas anormalidades celulares serão resolvidas, presumivelmente por imunidade do hospedeiro. Quando a infecção por HPV persiste, lesões pré-malignas cervicais, tais como NIC 3, podem surgir da instabilidade genética e ultimamente expressão clonal das células transformadas. Os eventos associados e necessários para invasão da membrana basal permanece desconhecido. Os seguintes fatores levam a persistência do HPV: tipo oncogênico (alto risco= HPV 16), idade avançada, fumo, mutações, imunossupressão, inflamação, hormônios, e fatores genéticos. (From Wheeler CM. Advances in primary and secondary intervention for cervical câncer: human papillomavirus prophylactic vaccines and testing. Nat Clin Pract Oncol 2007; 4 (4):225; with permission)

Infecção HPV oncogênico persistente é requisito para desenvolvimento do câncer. Câncer cervical é uma complicação usual de infecção persistente com HPV alto risco[12]. Dados do CDC, 2015 indicam que o único fator associado com o carcinoma invasivo é o fato de nunca ou raramente ser rastreada para o Câncer cervical[12]. Programas de rastreamento bem implantados, com citologias anuais ou mesmo trianuais, permitem a detecção e tratamento das lesões pré-malignas, dando ênfase a importância da carcinogênese HPV induzida.

A história natural da NIC e potencial evolução para NIC III e carcinoma invasivo já foi demonstrada por vários estudos (Tabela 2)[13].

Tabela 2 – História natural da Neoplasia Intraepitelial cervical[13]				
	Regressão	Persistência	Progressão	
			NIC III	Invasão
NIC I	57%	32%	11%	1%
NIC II	43%	35%	22%	5%
NIC III	32%	<56%	---	>12%

A história natural dessas lesões mostra que desde a infecção HPV induzida até o carcinoma invasor, estádios evolutivos podem ocorrer de lesões leves a graves. Contudo, é importante reconhecer que as neoplasias invasivas podem surgir de qualquer estádio precursor, não seguindo uma evolução gradual[14].

CLASSIFICAÇÃO CITOLÓGICA

As lesões pré-malignas são classificadas citologicamente, obedecendo ao Sistema de Bethesda, 2014[1].

Alterações das células epiteliais

Células escamosas

- Células escamosas atípicas (ASC)
  -de significado indeterminado (ASCUS)
  -não é possível excluir lesão intra
  -epitelial escamosa de alto grau (ASC-H)
- Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (HPV/NIC I)
- Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (CIS; NIC II e NIC III)
  -com características suspeitas de invasão (se houver suspeita de invasão)
- Carcinoma de células escamosas

Células glandulares

- Atípicas
  -células endocervicais (sem outras especificações (SOE) ou especificar nos comentários)
  -células endometriais (SOE ou especificar nos comentários)
  -células glandulares (SOE ou especificar nos comentários)
- Atípicas
  -células endocervicais, possivelmente neoplásicas
  -células glandulares, possivelmente neoplásicas
- Adenocarcinoma endocervical in situ (AIS)
- Adenocarcinoma
  -endocervical
  -endometrial
  -extrauterino
  -sem outras especificações (SOE)

No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) recomenda a utilização da Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais abaixo[15]:

Células atípicas de significado indeterminado

- Escamosas (ASC)
  - possivelmente não neoplásicas (ASCUS)

-não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau(ASC-H)
- Glandulares (AGC)
-possivelmente não neoplásicas
-não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau
- De origem indefinida
-possivelmente não neoplásica
-não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau

Células escamosas

- Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau - LSIL (compreendendo efeito citopático pelo HPV e NIC grau I)
- Lesão intraepitelial escamosa de alto grau – HSIL (compreendendo NIC graus II e III)
- Lesão intraepitelial escamosa de alto grau, não podendo excluir microinvasão
- Carcinoma epidermoide invasor

Células glandulares

- Adenocarcinoma endocervical in situ(AIS)
- Adenocarcinoma invasor
-cervical
-endometrial
-extrauterino
-sem outras especificações
- Outras neoplasias malignas
- Presença de células endometriais (na pós-menopausa ou acima de 40 anos, fora do período menstrual).

CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA

A classificação histopatológica das lesões pré-malignas baseia-se na classificação de Richart, 1967[16].

- Neoplasia intraepitelial cervical grau I (NIC I): anormalidades celulares limitadas ao terço inferior do epitélio escamoso cervical.
- Neoplasia intraepitelial cervical grau II (NIC II): alterações atingindo os 2/3 inferiores do epitélio escamoso cervical
- Neoplasia intraepitelial grau III (NIC III): anormalidades celulares atingindo toda a espessura do epitélio escamoso cervical. Não ocorre invasão do estroma.

Em 1990, essa classificação de Richart foi modificada para:

- Neoplasia intraepitelial de baixo grau (NIC I) o que corresponde a NIC 1 (1967)

- Neoplasia intraepitelial de alto grau (NIC II e III) o que corresponde a NIC II e III (1967)

Ainda histologicamente, classificamos como adenocarcinoma in situ (AIS): alterações glandulares que acometem o epitélio glandular.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das lesões pré-malignas baseia-se no tripé clássico: colpocitologia, colposcopia e biópsia.

Com o conhecimento que o carcinoma cervical é causado pelo HPV de alto risco oncogênico, os testes de biologia molecular assumiram papel importante no rastreamento e diagnóstico das lesões pré-malignas.

Além disso, a imuno-histoquímica tem sido importante para o aprimoramento do diagnóstico de lesões precursoras mais importante (NIC III).

COLPOCITOLOGIA

A colpocitologia foi inicialmente descrita e classificada por George Papanicolau e objetiva o estudo da morfologia das células do colo uterino.

A citologia convencional tem sensibilidade de 51% a 58% e especificidade de 69% a 98%[1], dependendo dos estudos analisados. Devido ao número de falsos negativos (8 a 50%)[17], nenhum tratamento deve ser instituído apenas com o resultado citológico.

Contudo, programas de rastreamento primário em países desenvolvidos, com citologia cervical, realizados anualmente ou a cada 2-5 anos, resultam em declínio na taxa de mortalidade e na incidência do câncer do colo do útero, pois se faz o diagnóstico e se tratam as lesões pré-cancerosas antes de se tornarem invasoras[18].

Nos Estados Unidos, a mortalidade por câncer do colo do útero caiu de 44 casos por 100.000 mulheres, em 1947, para 8 casos por 100.000 mulheres em 1973, quando o rastreio utilizando a citologia oncótica estava bem estabelecido[19.]

A citologia é um método mais efetivo para detecção das lesões de alto grau, visto que sua correspondência histológica atinge 85% a 90 %, enquanto até 2 % desses casos terão diagnóstico histopatológico de carcinoma invasor. (MS, 2016).

A taxa de citologia com LIEAG nos EUA reporta 0,7%[20]. Nos EUA, a taxa de LIEAG em mulheres de 20-29 anos é de 0,6%, comparado com 0,2% e 0,1% em mulheres 40-49 anos e 50-59 anos, respectivamente[20].

O achado de LIEAG em citologia implica grande chance de doença cervical significante. A colposcopia identifica NIC II ou maior em 53 a 66% de mulheres com LIEAG e NIC II ou maior é diagnosticado em 84 a 97% de mulheres submetidas LEEP (procedimento excisional com alças eletrocirúrgicas)[22,23]. Aproximadamente 2% das mulheres com LIEAG tem câncer invasivo[24].

A citologia em meio liquido ou monocamada é a técnica em que as células esfoliadas do colo uterino são transferidas para um líquido e processadas no laboratório.

Após preparo da lâmina, o esfregaço cervical se torna fino e uniforme, quase em monocamada e será interpretado para identificar lesões do colo uterino, obedecendo critérios da citopatologia.

O objetivo seria o aprimoramento da citologia convencional para melhorar a sensibilidade por obter esfregaço cervical com maior representatividade de células e por ser automatizado, além de permitir utilizar o material remanescente para testes de biologia molecular e sensibilidade maior para detecção de lesões de alto grau[25] .

Contudo o alto custo da citologia em meio liquido limita a sua aplicabilidade. Importante considerar, além disso, que a performance da citologia em meio líquido é similar ao esfregaço convencional, com sensibilidade e especificidades semelhantes[26].

O laudo citológico orienta a conduta para investigação e diagnóstico das lesões cervicais e reflete o grau de alterações celulares encontradas pelo citopatologista.

Tabela. 3 Alterações citológicas mais frequentes[27].	
Células escamosas atípicas	Aumento nuclear de células intermediárias, hipercromasia leve do nucleoplasma, cromatina uniformemente distribuída. Paraceratose atípica – células laranjofílicas irregulares com núcleo aumentado
Lesão intraepitelial de baixo grau	Relação núcleo-citoplasmática aumentada, hipercromasia discreta, multinucleação, paraceratose, pleomorfismo, cromatina homogênea finamente granular, coilócitos - células com núcleos volumosos e hipercromáticos, contendo citoplasma com grandes halos, que formam amplas áreas claras mais centrais e limites celulares intensamente corados.
Lesão intraepitelial de alto grau	Aumento da RNC, maior condensação e distribuição irregular da cromatina, contorno nuclear irregular e hipercromasia pronunciada, podendo ter variados graus de queratinização.
Células glandulares atípicas	Núcleo ligeiramente aumentado, cromatina grosseira.

As atipias de significado indeterminado reconhecem os limites do exame colpocitológico e são de difícil reprodutibilidade entre citopatologistas experientes. Em uma amostra de exames colpocitológicos, são consideradas aceitáveis taxas inferiores a 5 % desses laudos do total de exames realizados[28].

COLPOSCOPIA

A colposcopia é o estudo do trato genital inferior com lentes magnificadas de 6 a 40 x, e uso de reagentes como ácido acético e iodo, que objetiva identificar lesões precursoras e orientar biópsias.

Uma das suas principais indicações consiste em laudos citopatológicos de lesões escamosas e/ou glandulares, para avaliar a extensão e a gravidade da lesão e indicar estudo histopatológico, quando necessário. É um método diagnóstico descrito desde 1925, por Hans Hinselmann. A colposcopia tem uma sensibilidade de 94 % e uma especificidade de 51%[29].

As etapas da colposcopia incluem:

- aplicação do soro fisiológico para limpeza do colo uterino;
- visualização da cérvice com filtro verde para avaliação da trama vascular;
- aplicação de ácido acético a 3 e 5 %, que consiste no passo mais importante, pois a coagulação de proteínas celulares anormais evidencia acetobranqueamento proporcional à gravidade da lesão colposcópica;
- aplicação da solução de lugol (teste

de Schiller), para avaliação da resposta ao iodo, refletindo o nível de glicogênio presente nas células.

Para uniformidade na linguagem dos laudos colposcópicos e intercolposcopistas, assim como da graduação das lesões, foi adotada a Terminologia proposta no XIV Congresso Mundial de Patologia Cervical e Colposcopia, no Rio de Janeiro, pela Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia (2011).

A Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia recomenda que essa classificação seja usada para diagnóstico clínico, tratamento e pesquisa na área de câncer e nas doenças do trato genital inferior.

<table>
<tr><th colspan="4">Tabela 4 - Terminologia colposcópica do colo uterino IFCPC 2011[30]</th></tr>
<tr><td>Avaliação Geral</td><td colspan="3">•Colposcopia adequada ou inadequada (especificar o motivo sangramento, inflamação, cicatriz, etc)
•Visibilidade da junção escamocolunar: completamente visível, parcialmente visível e não visível
•Zona de transformação Tipo 1, 2 ou 3</td></tr>
<tr><td>Achados colposcópicos normais</td><td colspan="3">Epitélio escamoso original
•Maduro
•Atrófico
Epitélio colunar
•Ectopia
Epitélio escamoso metaplásico
•Cistos de Naboth
•Orifícios (glândulas) abertos
Deciduose na gravidez</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Achados colposcópicos anormais</td><td>Princípios gerais</td><td colspan="2">Localização da lesão: dentro ou fora da ZT e de acordo com a posição do relógio. Tamanho da lesão: número de quadrantes do colo uterino envolvidos pela lesão e tamanho da lesão em porcentagem do colo uterino</td></tr>
<tr><td>Grau 1 (Menor)</td><td>Epitélio acetobranco tênue, de borda irregular ou geográfica</td><td>Mosaico fino, pontilhado fino</td></tr>
<tr><td>Grau 2 (Maior)</td><td>Epitélio acetobranco denso; acetobranqueamento de aparecimento rápido; orifícios glandulares espessados</td><td>Mosaico grosseiro, pontilhado grosseiro margem demarcada, sinal da margem interna, sinal da crista (sobrelevado)</td></tr>
<tr><td>Não específico</td><td colspan="2">Localização da lesão: dentro ou fora da ZT e de acordo com a posição do relógio. Tamanho da lesão: número de quadrantes do colo uterino envolvidos pela lesão e tamanho da lesão em porcentagem do colo uterino</td></tr>
<tr><td>Suspeita de invasão</td><td colspan="3">Vasos atípicos; sinais adicionais: vasos frágeis, superfície irregular, lesão exofítica, necrose, ulceração (necrótica), neoplasia tumoral/grosseira.</td></tr>
<tr><td>Miscelânea</td><td colspan="3">Zona de transformação congênita, condiloma, pólipo (ectocervical/endocervical), inflamação, estenose, anomalia congênita, sequela pós-tratamento, endometriose.</td></tr>
</table>

BIÓPSIA

A biópsia no local selecionado e dirigida pela colposcopia é de suma importância para terapêutica adequada. É fundamental a obtenção do material para análise histopatológica, priorizando o local e retirada da lesão mais grave da colposcopia. O tratamento específico é instituído após laudo dos patologistas.

A biópsia sob visualização colposcópica tem acurácia de 85 a 96%, com taxas de até 54% de falsos-negativos, dependente da experiência do colposcopista[31]. As técnicas de biópsia incluem pinças saca-bocado, bisturi rotativo e eletrocirurgia; dependendo da habilidade e condições do colposcopista.

A avaliação histopatológica é mandatória nos achados maiores para confirmação da suspeita colposcópica da lesão de alto grau ou mesmo carcinoma invasivo. Ideal que sejam áreas próximas a junção escamocolunar, pela maior possibilidade de modificações histológicas mais graves.

A classificação das lesões histológicas seguem a classificação de Richart, modificada em 1990 e compreende: neoplasia intraepitelial de baixo grau e neoplasia intraepitelial de alto grau (NIC II e NIC III), considerando lesões escamosas e adenocarcinoma in situ, que corresponde à atipia glandular.

BIOLOGIA MOLECULAR

Detecção do DNA-HPV

Os testes de biologia molecular incluem: PCR (método que utiliza síntese enzimática de DNA), captura hibrida (identificação do HPV de alto ou baixo risco através do uso de sondas para vírus dos dois grupos) e genotipagem (método que identifica o subtipo viral)[32].

São importantes para identificar o DNA do papilomavírus e seu tipo. Os trabalhos evidenciam que somente os tipos de HPV do grupo intermediário/alto risco devem ser pesquisados, pois estes estão relacionados com o desenvolvimento da lesão de alto grau e câncer.

Esses testes tem papel relevante em 3 situações:

- Uma citologia ASCUS, pois a ausência de DNA- HPV estabelece outras etiologias para as alterações citológicas como fatores hormonais, inflamatórios, reacionais,
- Controle após tratamento de NIC II e NIC III, por apresentar valor preditivo negativo (VPN) elevado em relação à recorrência da lesão e,
- Rastreamento de mulheres acima de 30 anos, pois nesse grupo etário, ocorre menor prevalência do vírus e diminuição dos níveis de HPV (clearance) levando a negativação do teste DNA-HPV, em associação com a citologia (co-teste)[33].

IMUNOHISTOQUÍMICA

Um marcador promissor no diagnóstico de NIC III é o p16, um supressor tumoral altamente expresso nessas lesões[4]. A coloração para p16 pode ser útil em amostras duvidosas devido ao seu alto valor preditivo negativo encontrado em alguns estudos. Da mesma forma, a expressão de ki-67 contribui para o diagnóstico de lesões

de alto grau devido a sua elevada expressividade nessas atipias, mas não deve ser considerada como marcador diagnóstico independente[34].

TRATAMENTO

A conduta das lesões pré-malignas segue o consenso da Sociedade Americana de Patologia Cervical e Colposcopia (ASCCP) 2012[35] e as diretrizes estabelecidas pelo Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer, 2016[15].

ASCUS – para a ASCCP, realizar teste DNA- HPV oncogênico ou nova citologia em 1 ano. Se o resultado for ASCUS ou maior, colposcopia é recomendada. Se colposcopia sem lesões, rastreio citológico trienal. Mulheres com ASCUS cujo teste DNA-HPV é negativo, podem ser seguidas com nova citologia em 12 meses. Mulheres cujo teste DNA-HPV é positivo, encaminhar para colposcopia. Quando ASCUS e DNA-HPV positivo, com colposcopia sem lesões, repetir teste DNA-HPV em 12 meses. É recomendado não repetir teste DNA-HPV em intervalos menores que 12 meses. Se o DNA-HPV negativo e citologia negativos, deve realizar rastreio trienal

Para mulheres jovens 21-24 anos, a recomendação é repetir a citologia anual, mas DNA-HPV é aceitável. Se DNA-HPV positivo, repetir citologia em 12 meses é recomendado. Se DNA-HPV negativo, recomenda-se rastreio trienal. Para mulheres jovens 21-24 anos, seguimento citologia anual. Colposcopia não é recomendado. Serão encaminhadas para colposcopia apenas adolescentes cujas citologias apresentarem LIEAG ou maior no primeiro ano, ou quando após dois anos, persistir ASCUS ou maior.

Mulheres HIV positivas, imunossuprimidas, menopausadas e gestantes com ASCUS seguem as mesmas orientações da população feminina geral. Recomenda-se estrogenioterapia local para menopausadas e colposcopia apenas seis semanas pós –parto.

Segundo as diretrizes do Ministério da Saúde, INCA, 2016, a paciente com ASCUS, maior de 30 anos, repete a citologia em seis meses, precedida quando necessário, do tratamento de processos infecciosos e de melhora do trofismo genital e a paciente com a idade inferior a 30 anos, a repetição da citologia está recomendada no intervalo de 12 meses[15]. Após duas citologias negativas, ela retorna ao programa de rastreamento trienal. Caso a citologia semestral apresente ASCUS ou maior, será encaminhada para colposcopia. Na colposcopia sem alterações, o retorno ao rastreio na unidade primária está recomendado com intervalo semestral ou anual dependendo da faixa etária. Na colposcopia com lesões, deve-se realizar a biópsia.

ASC-H – para ASCCP, realizar colposcopia. DNA-HPV não é recomendado. Em mulheres com ASC-H, sem lesões colposcópicas, repetir citologia em 6 e 12 meses é aceitável. Se duas citologias negativas e colposcopia sem achados, realizar rastreio trienal.

Mesmas recomendações são estabelecidas pelo INCA: as pacientes são encaminhadas para colposcopia imediata. Com visualização total da JEC (zonas tipo 1 e 2) e achados maiores, deve ser realizada a biópsia mas a excisão tipo 1 ou 2 são aceitáveis.

Sem visão da JEC, achados anormais , deve proceder a biópsia e avaliação do canal. Se NIC II ou maior, recomendada conduta especifífca. Se NIC I ou negativo, inicia seguimento semestral. Mantida a impossibilidade de visão da JEC, recomendada excisão tipo 3. Se JEC visível, recomenda-se revisão da lâmina. Se a revisão mantém, deve fazer excisão. Não apresentando lesões à colposcopia, uma nova citologia deverá ser obtida em 6 meses e retorna a unidade primária após duas citologias negativas seguidas.

AGC – para ASCCP, colposcopia imediata com amostra endocervical para mulheres com AGC e AIS, principalmente maiores de 35 anos, exceto células endometriais atípicas. DNA-HPV não é aceitável, assim como controle citológico. Quando a paciente tem menos de 35 anos, com suspeita de lesão endometrial (sangramento uterino anormal, anovulação) também é indicado avaliação endometrial. Mulheres com atipias de células endometriais são avaliadas inicialmente com amostra endocervical e endometrial, sendo aceitável realizar colposcopia na primeira avaliação ou após resultados negativos desses exames.

Em virtude do espectro amplo de situações associadas à esta alteração citológica, avaliação inicial pode incluir muitos exames[29]. Podem ser indicados colposcopia, amostra endocervical, e avaliação endometrial. Pela alta incidência de neoplasia e baixa sensibilidade desses exames, procedimentos excisionais podem ser necessários, independente da avaliação inicial negativa, para mulheres com AGC favorecendo neoplasia, AIS ou citologia de repetição com AGC.

O uso de teste DNA-HPV apenas ou repetição da citologia é inaceitável para avaliação inicial de todas as subcategorias de AGC e AIS. Quando a colposcopia não apresenta lesões e a biópsia é negativa, sugere-se repetir citologia e teste DNA-HPV em 12 meses e 24 meses. Encaminhamento para colposcopia quando teste DNA-HPV positivo ou quando citologia ASCUS ou maior. Se ambos os testes negativos, retorno ao programa de rastreamento. Quando não obtemos teste DNA-HPV, citologias negativas semestrais por 2 anos podem reencaminhar paciente para rotina.

Quando doença invasiva não é diagnosticada na primeira avaliação da paciente com AGC favorecendo neoplasia ou AIS, recomenda-se procedimento excisional diagnóstico. Concomitante amostra endocervical é recomendada.

Para gestantes, a conduta inicial é idêntica, excetuando curetagem endocervical e endometrial que são inaceitáveis para gestação.

Segundo as orientações do INCA, as pacientes com AGC devem ser encaminhadas para colposcopia, devendo ser coletada citologia do canal cervical. Recomenda a avaliação endometrial com ultrassonografia e/ou estudo anatomopatológico em pacientes maiores de 35 anos ou abaixo dessa idade se sangramento uterino anormal. As alterações colposcópicas devem ser biopsiadas e seguir as recomendações especificas. No caso de NIC II ou NIC III, deve buscar excluir doença glandular simultânea. Caso a biópsia seja negativa ou colposcopia sem lesões, considerar o resultado da nova citologia para definir conduta.

Caso mantenha diagnóstico de AGC, é recomendável a conização do colo. Se citologia for negativa, controle em 6 meses. Após dois anos de controles semestrais, retorno ao programa de rastreamento.

LIEBG – para ASCCP, realizar colposcopia, exceto em populações especiais. Quando a colposcopia não apresenta lesões, teste DNA-HPV pode ser realizado em 12 meses ou repetir citologia em 6 e 12 meses. Se teste DNA-HPV negativo ou duas consecutivas citologias negativas, retorno ao rastreamento. Caso teste DNA-HPV positivo ou citologia ASCUS ou maior, reencaminhar a colposcopia.

Para adolescentes com LIEBG, a repetição da citologia anual é recomendada. Não é indicada colposcopia. Se citologia anual com LIEAG ou maior, encaminhar para colposcopia. Após dois anos, adolescentes com citologia ASC-H ou maior, encaminhar para colposcopia. Teste DNA-HPV são inaceitáveis em adolescentes. Encaminhamento para rastreio de rotina, quando 2 citologias negativas.

Para mulheres menopausadas, as condutas aceitáveis incluem teste DNA-HPV, nova citologia em 6 e 12 meses e colposcopia. Se teste DNA-HPV negativo ou colposcopia sem lesões, repetir citologia em 12 meses. Se o teste DNA HPV positivo ou citologia semestral de ASCUS ou maior, colposcopia é recomendada. Se duas citologia consecutivas são negativas, retorno ao programa de rastreamento de rotina.

Para gestantes, colposcopia é recomendado, exceto adolescentes grávidas com citologia LIEBG. Adiar a colposcopia inicial até seis semanas pós parto é aceitável. Em gestantes que não tem citologia, biópsia ou colposcopia sugestiva de LIEAG ou câncer na colposcopia inicial, seguimento pós parto é recomendado.

Quanto às recomendações do INCA, a citologia deve ser repetida em seis meses na unidade de atenção básica, já que a maioria das pacientes portadoras de lesão de baixo grau há regressão espontânea. Como a colposcopia apresenta alta sensibilidade (96%) e baixa especificidade (48%), ocorre alta taxa de sobrediagnóstico e de sobretratamento, tornando o método desfavorável como primeira escolha na condução das pacientes com citologia de LIEBG. Se a citologia de repetição for negativa em dois exames consecutivos, a paciente deve retornar ao rastreamento citológico trienal. Se a citologia for positiva, encaminhar para colposcopia. Caso colposcopia sem lesões, repetir citologia em seis meses. Caso colposcopia mostre lesão, realizar biópsia e recomendação especifica. Caso diagnóstico histológico de NIC I, recomenda-se seguimento semestral ou anual. Nas mulheres com 21 anos ou mais, havendo persistência da NIC I por 24 meses, a manutenção do seguimento citológico ou tratamento são aceitáveis (métodos destrutivos ou EZT). Se a opção for tratamento, JEC visível, realizar excisão tipo 1 ou 20, ou métodos destrutivos (eletrocauterização, criocauterização ou laserterapia). LSIL em mulheres menores de 24 anos, recomenda-se repetir citologia em 3 anos ou quando completar 25 anos.

LIEAG – colposcopia e imediata excisão eletrocirúrgica são condutas aceitáveis para mulheres com

LIEAG, exceto em populações especiais. Quando a biópsia não detecta NIC II, NIC III, uma nova excisão diagnóstica ou colposcopia e citologia semestrais por 1 ano é aceitável, considerando que a colposcopia é satisfatória e a endocérvice é negativa. Nessas circunstâncias, também é aceitável solicitar revisão citológica, colposcópica e histológica. Se citologia e colposcopia em 6 meses é a conduta, recomenda-se procedimento excisional diagnóstico, caso a nova citologia repita LIEAG em 6 ou 12 meses. Após dois exames citológicos negativos, retorno para o programa de rastreamento. Controle citológico semestral ou teste DNA-HPV é inaceitável.

Um procedimento excisional diagnóstico é indicado quando a colposcopia é insatisfatória, excetuando populações especiais como gestantes. Colposcopia imediata é indicada quando gestantes apresentam LIEAG, levando em consideração as alterações fisiológicas induzidas pela gravidez. Biópsias são indicadas quando suspeitamos de NIC II, NIC III ou Câncer. Excisão diagnóstica é inaceitável, ao menos haja suspeita de câncer invasor baseado na citologia, colposcopia ou biópsia cervical. Reavaliação com citologia e colposcopia é recomendada em seis semanas ou mais pós parto.

Para adolescentes com LIEAG, colposcopia é recomendada. Imediata excisão eletrocirúrgica é inaceitável. Quando a colposcopia não tem lesões, acompanhamento citológico e colposcópico semestral por 2 anos, considerando colpscopia satisfatória e amostra endocervical negativa. Se uma lesão colposcópica de alto grau ou citologia LIEAG persiste por 1 ano, biópsia é recomendada. Se a citologia LIEAG persiste por 2 anos sem lesões colposcópicas, um procedimento excisional diagnóstico é recomendado. Após duas citologias negativas e colposcopias sem lesões, a paciente pode retornar para exames de rotina.

As condutas do INCA também incluem colposcopia imediata. A repetição da citologia é inaceitável. Na presença de achados maiores, JEC visível (ZT tipo 1 ou 2), lesão restrita ao colo e ausente suspeita de invasão ou doença glandular, deverá ser realizado o “ Ver e Tratar”, ou seja, a excisão tipo 1 ou 2, de acordo com o tipo da ZT. Com JEC não visível ou parcialmente visível (ZT tipo 3) e achados anormais maiores, deverá ser realizada excisão tipo 3. Na colposcopia com JEC visível e achados menores, deve-se proceder à biópsia. Se resultado NIC II, III, realizar excisão tipo 1 ou 2. Se a biópsia for negativa ou NIC I, repetir citologia e colposcopia em 6 meses. A colposcopia sem achados maiores, a ausência de lesão vaginal deve ser assegurada. Se possível, solicitar revisão de lâmina.

Ainda nos casos sem achados anormais, se a citologia em 6 meses apresentar HSIL, deve-se realizar procedimento excisional de acordo com o tipo de ZT. Caso citologia negativa, manter controles semestrais por dois anos. Em caso de LIEAG não podendo excluir microinvasão ou com suspeita clínica de invasão ou carcinoma epidermoide invasor: realizar colposcopia imediata. Se a colposcopia mostrar lesão, a biópsia é realizada para excluir invasão. Se o diagnóstico for de doença invasiva ou microinvasiva, conduzir a paciente conforme reco-

mendação específica. Se a colposcopia não mostrar lesões, indica-se a EZT (na colposcopia satisfatória) e conização (na colposcopia insatisfatória)

Diante da indicação do estudo anatomopatológico, levando-se em conta a classificação de Richart (NIC baixo grau e NIC alto grau) e a alteração citológica prévia, as condutas são as seguintes:

Neoplasia intraepitelial baixo grau (NIC I)

Conduta expectante, pois são altos os índices de regressão no intervalo de 2 anos. O tratamento deve ser evitado e mantido o seguimento citológico trienal até que a mulher complete 25 anos. Manter controle citológico e colposcópico semestral, realizando nova biópsia, caso apresente alterações maiores. Após 2 anos, havendo persistência da lesão, indica-se métodos destrutivos ou excisionais conservadores. Os tratamentos destrutivos incluem eletrocauterização, cauterização química (ácido tricloroacético), criocoagulação ou laser.

A ASCCP recomenda o co-teste em 1 ano para pacientes com diagnóstico de NIC I precedida por citologia ASCUS ou LIEBG. Se os dois testes negativos, manter controle citológico se mulher menor que 30 anos e controle com o co-teste se mulher maior que 30 anos.

É importante atentar para a citologia que motivou a colposcopia e a biópsia. Mulheres com NIC I, sem citologia anterior de ASC-H ou HSIL podem ser seguidas clinicamente. O seguimento clínico supõe colposocpia adequada e amostragem endocervical negativa.

Neoplasia intraepitelial alto grau (NIC II e NIC III)

Alguns casos de NIC II, principalmente em adolescentes e adultas jovens, podem regredir, sem risco de progressão para carcinoma invasor, o que se torna aceitável conduta expectante. Caso as lesões de NIC II sejam pequenas, em pacientes adolescentes e jovens, recomenda-se controles citocolposcópicos semestrais. Caso o acompanhamento seja difícil ou mulheres com mais de 20 anos, indica-se conização, retirada da lesão com canal ou excisão da zona de transformação. Pacientes com NIC III em biópsia são submetidas a conização utilizando eletrocirurgia, laser CO2 ou conização clássica (a frio).

Nos casos de margens comprometidas por NIC II, III o INCA recomenda que o seguimento deverá ser feito com citologia e colposcopia semestrais nos primeiros dois anos seguido de citologia anual até completar 5 anos do tratamento. Após esse período, a paciente deverá retornar para rastreio de rotina. Um novo procedimento excisional pode ser indicado na presença de margens comprometidas e impossibilidade de seguimento clínico. Após o tratamento, o co-teste é recomendado em 12 meses e 24 meses. Se ambos os testes negativos, o novo co-teste é realizado em 3 anos. Se qualquer teste for anormal, indicada colposcopia com amostragem endocervical. A histerectomia é aceitável se um procedimento de diagnóstico de repetição não for viável ou se o diagnóstico de NIC II, III for recorrente.

Quanto aos fatores prognósticos da LIEAG, ressalta-se a idade da

paciente, extensão da doença, grau da doença, ocupação glandular, margens e persistência do HPV.

Admite-se que mesmo com margens comprometidas, a maioria das pacientes não recidivarão em dois anos[30]. São realizados controles citocolposcópicos semestrais por dois anos. Quanto à persistência do HPV, indica-se teste DNA-HPV no primeiro controle de seis meses, a fim de detectarmos a negativação do vírus (clearance). O VPP negativo, na maioria dos trabalhos, é de 100% indicando pequeno risco de recidiva ou doença residual naquelas pacientes cujo teste DNA-HPV se tornou negativo[31].

As indicações de conização clássica são suspeita de microinvasão, suspeita de adenocarcinoma *in situ*, anomalias da cérvice, gestantes, distúrbios da coagulação.

Referências

1. Nayar R, Wilbur DC. The pap test and Bethesda 2014. Acta Cytologica. 2015;59:121-132.
2. Sellors, JW and Sankaranarayanan R. Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginners' manual / John W. Sellors, R Sankaranarayanan. International Agency for Research on Cancer Lyon, 2003.
3. Apgar, Brotzman e Spitzer. Colposcopy principles e practice. 2nd ed. Ed Saunders, 2010.
4. Wright TC, Cox JT. Câncer cervical: epidemiologia e etiologia. In: Mayeux EJ, Cox JT. Colposcopia Moderna. 3 ed. Rio de Janeiro, 2012:65-78.
5. Chan PK et al. Determinants of cervical human papillomavirus infection: differences between high and low oncogenic risk types. J Infect Disease, 2002.
6. Franco EL, Duarte Franco E, Ferenczy A. Cervical Cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infecction. Can Med Assoc J 2001;164:1017-1025.
7. Helmerhorst, TJ, Meijer CJ. Cervical cancer should be considered as a rare complication of oncogenic HPV infection rather than a STD. Int J Gynecol Cancer, 2002.
8. Davey DD et al. Arch Pathol Lab Med 2004; 128:1224-9.
9. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA, Duarte Franco E, Rohan TE, Ferenczy A, Villa LL, Franco EL. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. JAMA 2001; 286(24):3106-14.
10. Castle PE, Walcholder S, Sherman ME, Lorincz AT, Glass AG, Scott Dr, Rush BB, Demuth F,Schiffman M. Absolute risk of a subsequent abnormal pap among oncogenic human papillomavirus DNA-positive, cytologically negative women. Cancer 2002;95(10):2145-51.
11. Wheeler CM. Obstet Gynecol Clin N AM 2008;35:519-36.
12. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmited diseases. MMWR Recomm Rep. 2015;64(3):84-86.

13. Ostor, AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Pathol 1993;12:186-92.
14. Stoler, MH. Human papillomavirus biology and cervical neoplasia. Implications for diagnostic criteria and testing. Arch Pathol Lab Med,2003; 127:935-939.
15. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. 2 ed. Rio de Janeiro, 2016.
16. Solomon D, Davey E, Kurman R, Moriarty A, O Connor D , Prey M , et al. The 2001 Bethesda system: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002;287:2114-19.
17. Dehner LP. Cervicovaginal cytology, false negative results, and Standards of practice. Am J Clin Pathol, 1993;99:45.
18. Trindade E, Primo W. Manual de Ginecologia Oncológica, 2004; 66.
19. Johnson, C. Conventional cytology. In: Apgar, S; Brotzman,G; Spitzer, M. Colposcopy: principles and practice. Philadelphia: W.B. Saunders, 2002,53-56.
20. Insinga RP, Glass AG, Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening:a population-based study. Am J Obstet Gynecol 2004;191:105-13.
21. Davey DD, Neal MH, Wilbur DC, Colgan TJ, Styer PE, Mody DR. Bethesda 2001 implementation and reporting rates:2003 practices of participants in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. Arch Pathol Lab Med 2004;128:1224-9.
22. Massad LS, Collins YC, Meyer PM. Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the Bethesda system. Gynecol Oncol 2001; 82:516-2
23. Dunn TS, Burke M, Shwayder J.A “see and treat” management for high-grade squamous intraepithelial lesion pap smears. J Low Genit Tract Dis 2003;7:104-6
24. Jones BA, Davey DD. Quality management in gynecologic cytology using interlaboratory comparison. Arch Pathol Lab Med 2000; 124: 672-81.
25. Longatto Filho A, Pereira SM, Di Loreto C, Utagawa ML, Makabe S, Sakamoto Maeda MY, et al. DCS liquid-based system is more effective than conventional smears to diagnosis of cervical lesions: study in high-risk population with biopsy-based confirmation. Gynecol Oncol. 2005:97(2):497-500.
26. Anschau F, Gonçalves MAG. Citologia cervical em meio líquido versus citologia convencional. Femina 2006, 34:329-35.
27. O’Connor DM. A citologia e a histologia das anormalidades cervico-vaginais. IN: Mayeaux EJ, Cox JT. Colposcopia Moderna. 3 ed. Rio de Janeiro, 2012:41-63.
28. Solomon D, Frable WJ, Vooijs GP, Wilbur DC, Amma NS, Collins RJ et al. ASCUS and AGUS criteria. International Academy of Citology Task Force summary. Diagnostic Cytology towards the 21st Century: An International Expert Conference and Tutorial. Acta Cytol,1998;42(1):16-24.
29. Mitchell, MF. The accuracy of colposcopy. Clinical Consultations in Obstetrics and Gynecology 1994;6-70.

30. Bomstein J, Bentley J, Bosze P et al, Colposcopic Terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. Obstet Gynecol 2012;120(1):166-72.
31. Shehan M,Soutter WP, Krausz T et al. Reliability of colposcopy and directed punch biopsy. British Journalof Obstetrics and Gynaecology, 1990;97:811-816.
32. Silva IDCG. Métodos diagnósticos. In: Carvalho JJM. Atualização em HPV – Abordagem científica e multidisciplinar. 2 ed. São Paulo, 2012;43-56.
33. Wuh WK, Ault KA, Chelmow D et al. Use of primary high-risc human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. Journal of Lower Genital Tract Disease 2015,19:91-6.
34. Melo FLP, Lancellotti CLP, Silva MALG. Expression of the immunohistochemical markers p16 and Ki-67 and their usefulness in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasms. Rev Bras Ginec Obst 2016,38;82-87.
35. Massad LS1, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, Solomon D, Wentzensen N, Lawson HW; 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. J Low Genit Tract Dis. 2013 Apr;17(5 Suppl 1):S1-S27.

31 CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

Adalberto Xavier Ferro Filho

Escolha da melhor opção terapêutica depende do estadiamento do tumor e também da idade e do desejo da paciente de gestar, além do estado geral dela e de suas comorbidades. Em 2009, a FIGO adotou novas diretrizes

31 Câncer do colo do útero

Adalberto Xavier Ferro Filho

O câncer de colo de útero se inicia com a multiplicação descontrolada de células anormais, sem a reparação ou morte dessas células, como acontece com células normais que apresentam alguma falha no DNA. Essa multiplicação celular desordenada se deve à alteração do DNA das células do hospedeiro após integração do genoma humano pelo Vírus do Papiloma Humano (HPV).

Inicialmente existe a infecção do epitélio metaplásico na zona de transformação do colo uterino, por HPV oncogênico, seguido da persistência dessa infecção e da progressão de um clone de células epiteliais para lesões pré-invasivas e invasivas, com ruptura da membrana basal.

A infecção por HPV é extremamente comum - estima-se que 75% a 80% dos adultos com vida sexual irão adquirir HPV antes dos 50 anos de idade. Essa infecção pode levar ainda ao câncer de canal anal, vagina, vulva e pênis, bem como às verrugas anogenitais.

A maioria das infecções por HPV é transiente e o vírus não é capaz de desenvolver câncer invasor isoladamente. Quando a infecção persiste, o tempo da infecção inicial à alteração pré-invasiva e finalmente ao câncer invasor é em média de 15 anos, embora tenhamos relatos de evoluções mais rápidas.

O colo uterino é formado principalmente por células escamosas e células cilíndricas ou glandulares, e a junção desses dois epitélios é chamada de zona de transformação, onde se inicia a quase totalidade dos cânceres do colo uterino. O Vírus do Papiloma Humano é o principal cofator para o início dessa multiplicação celular desordenada (Figuras 1, 2 e 3), quando o indivíduo apresenta uma persistência dessa infecção[1,2].



Fig.1 Condilomas vulvares

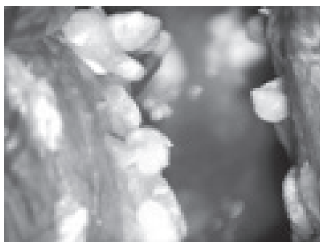


Fig.2 Condilomas vaginais



Fig.3 HPV en colo

O colo uterino, por sua posição anatômica, nos permite um fácil acesso no exame e assim diagnosticar alterações iniciais locais (alterações pré-cancerosas) e prevenir o câncer de colo uterino com bastante eficiência, através de programas de rastreamento bem estabelecidos[1].

As alterações pré-cancerosas podem ser divididas em alterações escamosas - neoplasias intraepiteliais escamosas (NIC), grau I, II e III, conforme o comprometimento do epitélio escamoso.

A NIC I (Figura 4) tem taxas de regressão espontânea muito altas e baixa probabilidade de progressão para câncer. Normalmente não é considerada lesão pré-invasiva, diferentemente das NIC II e III (Figuras.5 e 6) e do adenocarcinoma *in situ* (Fig.7), quando do acometimento do epitélio glandular (AIS).

Nesses casos não temos o rompimento da membrana basal.

Tais alterações serão avaliadas em outro capítulo deste Manual. Alguns pesquisadores estimam que a incidência de lesões pré-invasivas escamosas (NIC II/III) é cerca de quatro vezes superior à do câncer invasivo[3].

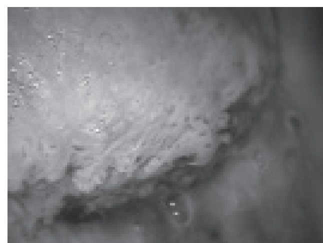


Fig.5 NIC II/III



Fig.6 NIC II

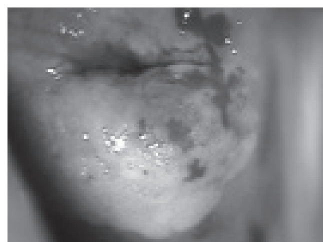


Fig.7 Adenocarcinoma *in situ*

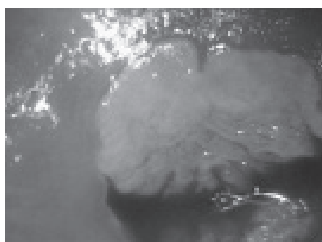


Fig.4 NIC I

A prevenção primária do câncer cervical por meio da vacina anti HPV já é uma realidade em nosso meio, disponível no Calendário Nacional de Vacinação do Ministério da Saúde desde 2014, para meninas de 9 a 13 anos, inicialmente com três doses e agora somente com duas doses. A vacinação é indicada especialmente para as meninas que ainda não iniciaram atividade sexual e está autorizada

pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) a ser feita dos 9 aos 45 anos para a vacina quadrivalente (HPV 6,11,16 e 18) e a partir dos 10 anos para a vacina bivalente (HPV 16 e 18)[6,7]. Em 2016 foi aprovado a vacinação para meninos de 12 e 13 anos a partir de janeiro de 2017, com ampliação da idade de 9 a 13 anos, até 2020. A vacina anti HPV nonavalente já está sendo usada em alguns países desde 2015 e tem previsão de estar disponível no Brasil em 2017, com partículas dos HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58.

Além da vacinação e do rastreamento, o diagnóstico precoce e o tratamento das lesões pré-invasivas é fundamental para a redução da incidência e mortalidade desses tumores.

Epidemiologia

O câncer de colo uterino é a segunda neoplasia mais comum entre as mulheres no mundo, atrás somente do câncer de mama, e a grande maioria dos casos ocorre em países em desenvolvimento. Estima-se que cerca de 500 mil novos casos de câncer cervical são diagnosticados todo ano no mundo, com a morte de cerca de 230 mil pacientes, em especial onde não existem programas de rastreamento organizado.

A OMS recomenda que se estabeleçam programas de rastreamento para o câncer de colo uterino, universalmente aceito através do exame de colpocitologia oncótica, o de Papanicolau (Figuras 8, 9 e 10). E que seja atingida uma taxa de cobertura da população-alvo de pelo menos 80%. Assim se observará uma diminuição de 70% a 80% na incidência do câncer cervical e grande impacto na sua mortalidade[1].

Para o programa de rastreamento com a colpocitologia levar à redução da incidência e da mortalidade pelo câncer de colo uterino, é necessária uma rede de informações eficiente, além de uma estrutura com laboratórios competentes e com controle de qualidade, e garantia de que as mulheres com exames alterados terão assistência adequada. O chamado rastreamento oportunístico de câncer de colo uterino com o exame colpocitológico, como é feito no Brasil e em diversos outros países, baseia-se no exame feito quando as mulheres procuram o Serviço de Saúde por qualquer motivo e isso, diferentemente do sistema de rastreamento organizado, com busca ativa das mulheres, não tem se mostrado eficiente na redução da incidência e mortalidade do câncer cervical.

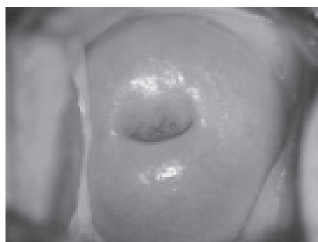


Fig.8 Colo normal

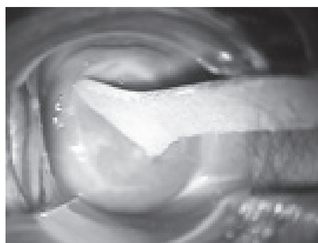


Fig.9 Colheita de colpocitologia

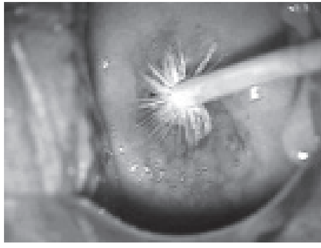


Fig.10 Colheita endocervical

Novos métodos de rastreamento vêm sendo estudados, entre os quais a utilização dos testes de biologia molecular, de DNA e RNA/HPV, isoladamente ou associados ao exame colpocitológico e à inspeção visual com ácido acético e com iodo.

Alguns países da Europa e este ano, nos Estados Unidos, estão usando o teste de DNA/HPV como teste de rastreamento primário para o câncer de colo uterino, iniciando a partir de 25 ou 30 anos e com intervalos de cinco anos, e nos casos positivos, com encaminhamento para colposcopia ou realização de colpocitologia como teste de triagem para encaminhamento à colposcopia.

Com esta estratégia observa-se uma sensibilidade maior na detecção de NIC II ou alterações mais importantes (NIC II +) e uma boa relação custo benefício[13].

No Brasil, pelas estimativas do INCA, teríamos mais de 16 mil novos casos de câncer de colo diagnosticados no ano de 2016.

Levantamento por pesquisa domiciliar em 16 capitais brasileiras, em 2006, apontou uma taxa de cobertura no rastreamento de aproximadamente 60% da população, o que está sujeito a críticas constantes, mas sem novos dados atualizados.

Apesar de encontrarmos casos de câncer de colo uterino em mulheres cada vez mais jovens, a grande maioria deles ocorre entre 35 e 50 anos de idade, sendo a idade mais comum aos 45 anos[15], mas não podemos nos esquecer de que quase 20% dos casos ocorrem em pacientes com mais de 60 anos e por isso a importância de se manter o rastreamento nessa faixa etária também.

O Inca orienta que o exame colpocitológico seja feito a partir de 25 anos de idade, após o início da atividade sexual. Após dois exames anuais consecutivos normais, deve-se passar a fazê-los trienalmente, até os 64 anos.

Pacientes submetidas a histerectomia por doença benigna não precisam continuar o rastreamento se os exames anteriores forem normais, bem como as pacientes após os 64 anos que tenham dois exames anteriores normais[6].

Fatores de risco

A infecção persistente por HPV oncogênico é sem dúvida o principal fator de risco e necessário, para o desenvolvimento do câncer de colo uterino, porém não exclusivo. Estudos já estabeleceram um fator causal da infecção por HPV com o câncer cervical, ao identificarem 99,7% de HPV em tumores de colo uterino. Temos hoje os HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 como os principais vírus causadores do câncer de colo uterino no mundo[1,2,3], sendo que o 16 e 18 são responsáveis por cerca de 70 % dos cânceres de colo uterino.

O início da atividade sexual precoce, a multiplicidade de parceiros sexuais, parceiros sexuais com múltiplas parceiras, infecções por *clamidia tracomatis* e herpes simples tipo II associadas, são fatores correlatos importantes da infecção por HPV e, consequentemente, do desenvolvimento do câncer de colo uterino[2,3].

Os anticonceptivos hormonais orais por mais de cinco anos e o fumo também aumentam o risco de câncer de colo uterino, segundo estudos recentes, embora o risco pelo anticonceptivo desapareça 10 ano após a suspensão do uso. Substâncias do tabaco parecem agir no DNA das células cervicais e facilitar o desenvolvimento do câncer.

O estado imunológico está intimamente ligado à progressão de lesões pré invasivas para o câncer invasor, muito bem visto em pacientes com SIDA e transplantados.

Diagnóstico

Cerca de 69% dos cânceres de colo de útero são do tipo epidermoide ou escamosos(Fig.12) e cerca de 25% adenocarcinomas ou glandulares (Fig.13)[15]. Outros tipos perfazem cerca de 5%, entre eles o misto ou adenoescamoso, os sarcomas, o neuroendócrino, o de células claras e o melanoma, estes dois últimos muito raros[1,5,7].

Entre os carcinomas escamosos temos HPV 16 (59%), HPV 18 (13%), seguidos de HPV 58, 33 e 45 e nos adenocarcinomas HPV 16 (36%), HPV 18 (37%), seguidos de HPV 45, 31 e 33[15]

O diagnóstico clínico é difícil nos tumores em estádios iniciais, pois frequentemente são assintomáticos, só diagnosticados pela presença de células neoplásicas em exames colpocitológicos, alterações colposcópicas (Fig.14) sugestivas de invasão (vasos atípicos, áreas de necrose tumoral e hemorragia e tumores exofíticos) e pela confirmação por biópsias incisionais ou conizações. Tumores nesses estádios iniciais têm um ótimo prognóstico, com sobrevida acima de 95% em cinco anos[5,7].



Fig.11 Carcinoma invasor escamoso



Fig.12 Adenocarcinoma invasor



Fig.13 Colposcópio

Algumas pacientes podem apresentar sangramento uterino anormal, sinusorragia, corrimento vaginal serossanguíneo e/ou fétido ou mesmo tumores cervicais visíveis a olho nu, sendo estes os sinais e sintomas mais frequentes do câncer de colo uterino avançado. Podemos ainda observar em casos avançados, tumores pélvicos palpáveis, adenomegalia inguinal ou nódulos metastáticos à distância ou sintomas de metástases ósseas, pulmonares etc[4].

Os laudos anatomopatológicos devem sempre conter alguns itens fundamentais para avaliação do risco e estabelecimento da conduta posterior: tipo e grau histológico do tumor, tamanho do tumor, percentual de comprometimento do estroma cervical, extensão ao corpo uterino e comprometimento neoplásico de paramétrios, vagina, linfonodos e invasão do espaço vascular linfático[1,4,5,7].

Estadiamento

Assim como em outros cânceres, no de colo de útero é fundamental estabelecer o estadiamento do tumor para se definir a melhor conduta terapêutica. Para o estadiamento adequado, a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) estabelece a necessidade do exame físico completo, com toque retal, avaliação do tamanho do tumor, comprometimento de vagina e de paramétrios, raios X de tórax, cistoscopia para avaliação de comprometimento da bexiga e de retossigmoidoscopia para avaliar invasão do reto e sigmoide e também avaliação de vias urinárias através de urografia excretora, especialmente em casos localmente avançados. A hematimetria e provas de função renal e hepática também são exames necessários nessa avaliação.

Há alguns anos, especialistas vêm questionando a posição da FIGO pela não adoção de um estadiamento clínico/cirúrgico e não somente clínico, com avaliação, principalmente, da invasão do espaço vascular linfático e comprometimento microscópico dos linfonodos.

Questionamentos a respeito da não utilização de exames de imagem, como a Tomografia Computadorizada (CT), o PET/CT e a Ressonância Nuclear Magnética (RNM) no estadiamento, também são frequentes, inclusive já sendo adotados por algumas sociedades internacionais como necessários para o estadiamento do Câncer de colo de útero[4,5,7,10].

Como fatores prognósticos principais do câncer de colo, temos o estadiamento, a presença de invasão linfovascular, o tamanho do tumor, a profundidade de invasão estromal e a metástase ganglionar[11]

Em 2009, após análise de resultados referentes ao estadiamento anterior, a FIGO adotou um novo estadiamento para o câncer de colo uterino, com uma modificação específica no estádio IIA, dividindo-o em relação ao seu tamanho, em menor ou maior que 4 cm, assim como no estádio IB.

ESTADIAMENTO – FIGO 2009 - CARCINOMA DO COLO DO ÚTERO	
I	Carcinoma restrito ao colo do útero (extensão para o corpo não é considerado)
IA	Carcinoma invasivo diagnosticado apenas no microscópio, com maior profundidade de invasão menor que 5 mm e maior extensão menor ou igual a 7mm
IA1	Invasão do estroma menor que 3mm em profundidade e extensão menor que 7mm
IA2	Invasão do estroma maior que 3mm e menor que 5mm e extensão menor que 7mm
IB	Lesão clinicamente visível no colo do útero ou câncer pré-clínico maior que estádio IA
IB1	Lesão clinicamente visível menor ou igual a 4cm no maior diâmetro
IB2	Lesão clinicamente visível maior que 4cm no maior diâmetro
II	Carcinoma invade além do útero, mas não chega à parede pélvica ou ao terço inferior da vagina
IIA	Sem invasão parametrial
IIA1	Lesão clinicamente visível menor ou igual a 4cm no maior diâmetro
IIA2	Lesão clinicamente visível maior que 4cm no maior diâmetro
IIB	Com invasão parametrial evidente
III	O tumor estende-se à parede pélvica e/ou envolve o terço inferior da vagina, e/ou causa hidronefrose ou rim não funcionante
IIIA	Tumor envolve o terço inferior da vagina, sem extensão para a parede pélvica
IIIB	Extensão para a parede pélvica e/ou hidronefrose ou rim não funcionante
IV	O carcinoma estende-se além da pelve ou a mucosa da bexiga ou o reto (comprovado por biópsia). O edema bolhoso, isoladamente, não caracteriza estádio IV.
IVA	Estende-se a órgãos adjacentes
IVB	Metástases para órgãos distantes

A disseminação do câncer de colo uterino pode se dar pela mucosa vaginal, tornando-se doença visível ou palpável, pelo miométrio, especialmente tumores de endocérvice, pelos ductos linfáticos paracervicais até os linfonodos (obturadores, ilíacos internos e externos) e estruturas adjacentes ao colo ou paramétrios.

Primariamente, os linfonodos parametriais seriam comprometidos, seguidos dos paracervicais e ureterais, obturadores e ilíacos internos ou hipogástricos, ilíacos externos e sacrais e posteriormente os ilíacos comuns, inguinais e periaórticos[4].

Tratamento

A escolha da melhor opção terapêutica para o câncer de colo uterino depende do estadiamento do tumor, mas também da idade e do desejo da paciente de gestar, do estado geral da paciente e suas comorbidades, das condições disponíveis no serviço de saúde e algumas vezes do desejo da paciente.

Nas cirurgias radicais para tratamento do câncer de colo de útero, a preservação dos ovários depende da idade da paciente, considerando a baixa incidência de metástases ovarianas nesses tumores. Exceção feita aos adenocarcinomas francamente invasores, onde o comprometimento ovariano pode ocorrer de 1% a 6% dos casos e a ooforectomia bilateral deveria ser considerada e discutida com a paciente[3,4,5,7,9].

Estádio IA1 – a conduta inicial é a conização para diagnóstico adequado da invasão inicial e a histerectomia total simples é recomendada como complementação terapêutica, após diagnóstico preciso em peça de conização, com análise histopatológica em vários cortes (40 a 60), com invasão do estroma de no máximo 3 mm em profundidade e de 7 mm em extensão, com margens cirúrgicas livres de neoplasia invasora e sem invasão do espaço vascular linfático (IEVL). Para pacientes com desejo de preservação do útero pode-se aceitar a conização como tratamento único, desde que observadas estas condições na conização[3,4,7] e que se mantenha um controle posterior rigoroso.

Estádio IA1 com IEVL, IA2 e IB1 e IIA1 – o tratamento preferencial é a histerectomia total radical, com histerectomia total, retirada de terço superior da vagina, parametrectomia bilateral e linfadenectomia pélvica (artérias ilíaca externa e interna, veia ilíaca externa e fossa obturadora) bilateral[3,4,7]. A linfadenectomia periaórtica nos casos de tumores entre 2 e 4 cm tem se tornado mais comum após ser observado que a incidência de metástases em linfonodos periaórticos é quase igual e incidência de metástases em linfonodos ilíacos comuns[16].

No caso de se encontrar linfonodos pélvicos suspeitos de comprometimento neoplásico no ato cirúrgico, a biópsia de congelação pode ser realizada e quando confirmado invasão linfonodal, a cirurgia deverá ser abortada e a quimioirradiação será estabelecida como opção terapêutica[2,3,6].

Nos casos IA1 com IEVL e IA2, a linfadenectomia pélvica laparoscópica pode ser realizada inicialmente, com biópsia de congelação e não tendo evidências de doença extra uterina, a histerectomia total simples ou mesmo a conização podem ser realizadas[4].

Em casos de pacientes com mais de 65 anos ou com estado geral comprometido, pacientes muito obesas ou que não queiram se submeter à cirurgia, a quimiorradiação (radioterapia externa (50,54 Gy) e braquiterapia (30-35 Gy), associadas à quimioterapia, à base de Platina e Taxol) é uma boa opção, apresentando os mesmos índices de cura do tratamento cirúrgico.

Se no estudo histopatológico da peça cirúrgica se observa invasão de paramétrios, margens cirúrgicas comprometidas, comprometimento linfonodal, tumores maiores que 4 cm ou com extensão para corpo uterino, o tratamento complementar com quimioirradiação deve ser realizado (quimioirradiação adjuvante), apesar do aumento da morbidade em relação à cirurgia e quimioirradiação quando realizados isoladamente[1,2,3,7,8].

Para pacientes com desejo de preservação da fertilidade, nesses estadios ainda se pode realizar a Traquelectomia radical, com linfadenectomia pélvica prévia, feita preferencialmente por videolaparoscopia.

Estádio IB2 e IIA2 – Pelo volume tumoral nesses estádios e a relevante incidência de metástases ganglionares (6% a 14%), a quimioirradiação é o tratamento de escolha, com braquiterapia com altas taxas de dose. Em serviços que não dispõem da braquiterapia de alta dosagem, pode-se optar por tratamento cirúrgico inicial, com histerectomia total radical e adjuvância com radioterapia externa e quimioterapia.

A braquiterapia e/ou quimioterapia neo-adjuvante, com redução do volume tumoral, seguida de cirurgia, ainda é uma opção adotada em alguns serviços.

Estádio IIb, III e IV (câncer avançado) - O tratamento padrão é a radioterapia externa com braquiterapia, associadas à quimioterapia com Platina e Taxol.

Nos casos avançados e nas recidivas, a exanteração pélvica pode ser indicada, principalmente na presença de fístula vesical ou retal, desde que o tumor não atinja a parede pélvica e sem evidências de doença à distância, considerando sempre a possibilidade de cura da doença.

Quando o câncer de colo ocorre durante a gestação, deve-se proceder o estadiamento da mesma forma, sendo que a Ressonância Nuclear Magnética de pelve poderia substituir a urografia excretora, bem como a cistoscopia e a retossigmoidoscopia, embora não seja adotado pela FIGO até o momento.

A conduta durante a gestação é difícil de ser padronizada, uma vez que envolve aspectos diversos, como a idade, a paridade, o desejo do casal em relação à gestação e manutenção da fertilidade, aspectos pessoais e religiosos, entre outros.

A conduta resolutiva no primeiro trimestre e primeira metade do segundo trimestre, com cirurgia com feto intra útero ou braquiterapia prévia para diminuir o sangramento, é o mais aceita e na segunda metade do segundo trimestre e no terceiro trimestre, pela proximidade da viabilidade fetal, pode-se optar por interrupção da gestação, tão logo se atinja maturidade fetal e condições neonatais adequadas, com cirurgia no mesmo ato, com histerotomia sempre corporal.

Infelizmente ainda temos casos de câncer de colo uterino diagnosticados em peça de histerectomia por patologia benigna, inadvertidamente. Com o atual arsenal propedêutico disponível, é inadmissível que isto ainda aconteça em nosso meio.

Nos casos de tumor em estadio inicial, com margens cirúrgicas livres e sem invasão do espaço vascular linfático, podemos considerar a paciente tratada e submetê-la ao controle pré estabelecido pelo serviço.

Nos demais casos, de tumores mais avançados, devemos indicar a complementação cirúrgica, com parametrectomia e linfadenectomia pélvica e fixação extra pélvica dos ovários em pacientes jovens, por cirurgiões treinados ou estabelecendo adjuvância terapêutica com quimioirradiação, quando não indicado a cirurgia.

De forma semelhante, devemos considerar o diagnóstico de câncer de colo de útero em colo remanescente, após histerectomia subtotal.

Algumas vezes nos deparamos com um colo remanescente já doente. Os critérios para histerectomia subtotal devem ser bem definidos, com descarte de quaisquer patologias neoplásicas de colo e a continuidade do rastreamento para o câncer cervical nas pacientes que permanecerem com seus colos.

Nesses casos deve-se realizar a cirurgia em casos iniciais, com traquelectomia radical, parametrectomia e linfadenectomia pélvica ou quimioirradiação nos casos mais avançados.

Principalmente nos casos de cirurgias radicais, mas também dos tratamentos adjuvantes, como radioterapia e quimioterapia, as complicações existem e devemos estar preparados para conduzi-las adequadamente.

Entre as principais complicações temos o sangramento intraoperatório, a infecção hospitalar, lesões acidentais de grandes vasos, de bexiga, de ureter e de intestino, que podem ser minimizadas com técnica apurada e cuidados pré e intra operatórios redobrados.

A atonia vesical pós operatória é uma das complicações mais comuns e normalmente é controlada com sondagem e drenagem vesical por período prolongado. As fístulas vesico-vaginais e uretero-vaginais são complicações mais tardias e com correção cirúrgica.

Podemos ainda citar as infecções pós operatórias do trato urinário, pulmonares e de parede abdominal, bem como as tromboflebites e trombo embolismo pulmonar.

Em pacientes idosas, obesas, hipertensas, diabéticas, cardiopatas e fumantes, sempre realizar a profilaxia para tromboembolismo.

O linfedema de membros inferiores e os linfocistos, especialmente de fossas ilíacas, apesar de raros, necessitam de acompanhamento e orientações.

Em relação a terapias futuras do câncer cervical podemos citar a utilização do Linfonodo sentinela, com resultados promissores e cirurgias mais adequadas, o uso das vacinas anti HPV na prevenção primária e ainda em estudo a vacina terapêutica e também, ainda em estudos iniciais, a utilização de drogas como o Cidofovir, Imiquimod e Diindolilmetano (DIM) no tratamento de lesões pré invasivas, sem a necessidade de tratamentos destrutivos ou excisionais[2].

Seguimento

Considerando as taxas de sobrevida do câncer cervical por estadiamento, como demonstra o quadro abaixo, devemos ter em mente a importância do seguimento dos casos tratados, para o diagnóstico e intervenções o mais precocemente possíveis, nos casos de recidivas. De forma geral, é recomendado seguimento trimestral no primeiro ano e semestral até cinco anos em serviço especializado de oncologia. A partir de então, anual, podendo ser feito em serviço de atenção primária[1,3,4,5,7]. As recorrências acontecem em 75% dos casos, nos primeiros dois anos.

A sobrevida em cinco anos, segundo o estadiamento FIGO é:

- Estádio Ia1 - 97,5%; - Estádio Ia2 - 94,8%;
- Estádio Ib1 - 89,1%; - Estádio Ib2 - 75,7%;
- Estádio IIa1 e 2 - 73,4%; - Estádio IIb - 65,8%;
- Estádio IIIa - 39,7%; - Estádio IIIb - 41,5%;
- Estádio IVa - 22,0% e - Estádio IVb - 9,3%.

Nas consultas de seguimento, realizar a avaliação clínica, com consulta e exame físico completos. Os exames complementares, como hematimetria, bioquímica e eletrólitos podem ser solicitados conforme as evidências clínicas.

A colheita do exame colpocitológico é obrigatória. A colposcopia pode auxiliar na visualização de lesões vaginais e cervicais e é aconselhável pelo menos nos 2 primeiros anos.

O raios X de tórax e os exames abdomino-pélvicos de imagem, normalmente são solicitados, somente em casos de alterações clínicas.

A Sociedade Europeia de Ginecologia Oncológica destaca que não se observa antecipação do diagnóstico de lesões recidivadas do câncer de colo uterino com a utilização de exames de rotina no seguimento.

E que estes exames só deveriam ser solicitados mediante suspeitas clínicas de reaparecimento de doença.

Referências

1. Global Guidance For Cervical Cancer Prevention and Control, October 2009 – FIGO, www.figo.org
2. American Cancer Society, 2014, www.cancer.org
3. NCCN - Cervical cancer guidelines, 2016, www.nccn.org
4. Di Saia, Creasman – Clinical Gynecologic Oncology, eighth edition 2012, Mosby Elsevier
5. F.C. Maluf, F.C. Azevedo, C.E. Souza, D.F. Saragiotto - Câncer ginecológico – Tratamento multidisciplinar, Dendrix – 2010
6. Manual de Orientação – Trato Genital Inferior - Febrasgo 2010
7. Manual de Ginecologia Oncológica – Febrasgo 2010
8. D. Cibula, N.R. Abu-Rustum, Pelvic lymphadenectomy in cervical cancer—surgical anatomy and proposal for a new classification system, Gynecologic Oncology,2009
9. C.V. Sabas, B.S. Rodrigo, Quando se deve preservar ovários na cirurgia radi-

cal para câncer do colo do útero? – Femina, fev 2010, vol 38
10. E.F.C. Murta, R.S. Nomelini, Métodos de imagem no estadiamento das neoplasias malignas de colo uterino – Femina, jan 2010, vol 38
11. A.L. Silva Filho, Emprego dos marcadores de prognóstico no tratamento para o carcinoma invasor de colo – RBGO 2009, 31(9)
12. F.J. Cruz, M.P. Alves, Carcinoma de células escamosas microinvasivo do colo uterino. Qual a melhor conduta?, Femina, set 2009, vol 37
13. Wright TC Jr1, Stoler MH, Behrens CM, Apple R, Derion T, Wright TL. The ATHENA human papillomavirus study. Am J Obstet Gynecol. 2012 Jan
14. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology – 2013, www.asccp.org
15. Invasive cervical cancer: Epidemiology, risk factors, clinical manifestations, and diagnosis - Frumovitz M, MD, MPH 2016, www.uptodate.com
16. Lymphadenectomy in locally cervical advanced cancer study. Frumovitz M. Querleu D. Ginecol 2014: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23911560



32 HIPERPLASIA ENDOMETRIAL

Etelvino de Souza Trindade

Processos hiperplásico e neoplásico expressam comportamentos biológicos diferentes: benigno ou com possibilidade maligna. Característica mais importante é a ausência ou a presença de atipia celular

32 Hiperplasia endometrial

Etelvino de Souza Trindade

Durante a vida reprodutiva da mulher, o endométrio apresenta alterações continuadas e repetitivas, por efeito dos hormônios estrogênio e progesterona. O estrogênio tem efeito na indução da proliferação do epitélio glandular. A progesterona inibe a proliferação glandular, estimula sua secreção e induz a alterações deciduais no estroma. Não havendo gestação, o endométrio descama mensalmente.

Na dinâmica contínua, quando o endométrio prolifera além do usual, estabelece-se uma hiperplasia endometrial.

Após a menopausa, o endométrio também pode apresentar proliferação. Neste caso, o crescimento epitelial é considerado hiperplásico, com espessura menor que durante a menecma.

Na ocorrência da hiperplasia podem ocorrer comprometimento da arquitetura glandular e alterações celulares.

O conceito de hiperplasia endometrial implica constatar a modificação da relação entre as glândulas e o estroma, em favorecimento da proliferação glandular. Esta proliferação pode ocorrer de forma difusa ou focal, simulando pólipo, e é a expressão morfológica da estimulação estrogênica endógena ou exógena prolongada, sem a contraposição da ação progestogênica[1].

Os processos hiperplásico e neoplásico do endométrio expressam comportamentos biológicos diferentes, benigno ou com possibilidade maligna, e a ausência ou presença de atipia celular é a característica distintiva mais importante[2].

A história natural da doença ainda permanece obscura, devido às dificuldades de estabelecer:
a) os critérios patológicos usados para o diagnóstico mudaram repetidas vezes;
b) o material guardado nos laboratórios de patologia, que podem ser utilizados em estudos, é originado na quase totalidade de curetagem uterina; e se sabe que nesse método de coleta de espécimes pode haver a remoção de toda a lesão ou ficar tecido alterado sem a devida avaliação, o que implica incerteza diagnóstica; e
c) após o primeiro diagnóstico a instituição da terapêutica, hormonal ou cirúrgica, interrompe a evolução da doença[3].

Apesar disso, há evidências consistentes de que a hiperplasia:
a) é resultado da estimulação estrogênica prolongada, sem a oposição de progestogênios;
b) pode regredir quando o estímulo estrogênico é suspenso ou se institui terapêutica progestogênica;
c) pode progredir e/ou coexistir com o carcinoma endometrioide invasor; e,
d) na eventualidade de progredir para câncer, apresenta correlação com o grau de atipias celulares[3].

Embora o adenocarcinoma do endométrio, em 30% das vezes, esteja associado à hiperplasia do endométrio com atipia, não há determinismo para essa progressão.

O tempo médio dessa progressão para neoplasia maligna é de 10 a 15 anos[4].

Classificação

A Organização Mundial da Saúde (OMS) e International Society of Gynecological Pathologists classificaram as atipias endometriais em simples e complexas, de acordo com sua arquitetura (morfologia da glândula e estroma). E em típicas e atípicas, com base em suas características citológicas.

Tabela 1 - Classificação das hiperplasias – OMS (1994)	
Simples sem atipia	Simples com atipia
Complexa sem atipia	Complexa com atipia

Fonte: Scully RE, et al. 20045.

Patologia

Na histologia são observadas dilatações e formações de brotos em glândulas que assumem uma estrutura complexa, com ramificações e papilas.

As células podem ser muito similares às do endométrio proliferativo normal; ou diferirem, com núcleos volumosos atípicos, nucléolos e muitas mitoses[1]. A possibilidade de evolução para carcinoma é de 1% na hiperplasia simples sem atipias, de 3% na complexa sem atipias, de 8% na simples com atipias e de 29% na complexa com atipias.

Tabela 2 - Risco de progressão das hiperplasias do endométrio

Tipos	Progressão para câncer
Simples sem atipias	1%
Complexa sem atipias	3%
Simples com atipias	8%
Complexa com atipias	29%

Fonte: Kurman RJ, et al. 1985[4].

O carcinoma do endométrio pode estar associado a dois tipos de endométrio: um é hiperplásico atípico, relacionado a estados hiperestrogênicos, e outro é atrófico, não relacionado com a ação proliferadora/moduladora de hormônios.

Tabela 3 – Lesões precursoras do carcinoma do endométrio

Classificação OMS	HE*/NIE**	Categoria Funcional	Manejo
Simples sem atipia Complexa sem atipia	HE	Efeito estrogênico	Hormonioterapia
Simples com atipia Complexa com atipia	NIE	Pré-câncer	Hormonioterapia ou cirurgia

* HE – Hiperplasia do endométrio.
** NIE – Neoplasia intraepitelial do endométrio.
Fonte: Mutter GL. The endometrial Collaborative Group. 20006.

Fatores de risco

Os fatores de risco estão listados na tabela abaixo. Os riscos têm relação com estados hiperestrogênicos.

Tabela 4 – Fatores de risco para hiperplasia endometrial

1. Obesidade
2. Diabetes mellitus
3. Terapia estrogênica/reposição hormonal
4. Uso de tamoxifeno
5. Efeito estrogênico aumentado ou persistente:
   - Menarca precoce
   - Menopausa tardia
   - Nuliparidade/pauciparidade
   - Tumor ovariano produtor de estrogênio
   - Anovulação

Fonte: o autor

Diagnóstico

O correlato clínico mais frequente é o sangramento uterino anormal. Na ocorrência, a pesquisa diagnóstica começa pelo exame ultrassonográfico pélvico transvaginal (USTV), para avaliar a espessura do endométrio. Em caso de se constatar o espessamento, novos exames devem ser feitos, pelo risco de ser hiperplasia atípica ou mesmo carcinoma.

Os estudos demonstraram que o endométrio com até 4 mm de espessura é indicativo de ausência de carcinoma[1] e que as mulheres com sangramento uterino anormal na pós-menopausa, diagnosticadas com câncer, em 96% das vezes havia espessamento endometrial acima de 6 mm. Quando não usavam terapia de reposição hormonal, a especificidade do achado foi de 92%[7].

A questão prática é se a espessura do endométrio, medida pela ultrassonografia, tem um valor seguro que possa embasar condutas e dispensar outros exames. Isso é pertinente tanto para os casos de mulheres que sangram anormalmente como para as que não tenham sangramentos anormais e realizaram ultrassonografia por quaisquer outros motivos[8].

Se for usado o valor de 4 mm na espessura do endométrio como limite a partir do qual novos testes diagnósticos devam ser realizados, mulheres sem sangramento na pós-menopausa têm uma quantidade exagerada de falsos-positivos, o que designa baixo valor preditivo positivo[9].

Em estudo com 339 mulheres que tiveram sangramento uterino na pós-menopausa foram encontrados 39 carcinomas quando a espessura endometrial, avaliada pela USTV, era de 5mm a 7mm. E, em outras 35 pacientes a neoplasia maligna estava presente em espessuras superiores a 8 mm. Em nenhuma mulher com espessura do endométrio inferior a 4 mm foi diagnosticado câncer. A conclusão dos autores foi a de que o uso de 4 m como ponto de corte para medida da espessura endometrial pela USTV demonstrou possuir 100% de sensibilidade e 60% de especificidade[10]. A literatura mostra outros estudos com conclusões iguais[11].

Em outro estudo, realizado com 1.926 mulheres na pós-menopausa e assintomáticas, 1.833 tiveram a medida da espessura do endométrio inferior a 6 mm, e 93, superior a 6 mm. Dentre as que tinham espessura maior que 6 mm foram diagnosticados 42 casos de hiperplasia atípica e carcinoma do endométrio nos exames histopatológicos. Dentre as que tinham espessura endometrial menor que 6 mm, 1.750 realizaram biópsias e foram diagnosticados cinco casos de doença endometrial[12]

Em decorrência dos estudos e no intuito de diminuir intervenções desnecessárias, a maioria dos serviços usa 5 mm de espessura endometrial, medidos pela USTV, como ponto de corte. A partir daí devem ser realizados novos exames para estabelecer o diagnóstico, que deve ser comprovado por estudo histopatológico.

A amostra do endométrio pode ser obtida por biópsia ambulatorial, usando cânula aspirativa ou cureta de Novak, histeroscopia com biópsia dirigida ou curetagem uterina. Em casos com espessamento endometrial difuso pode ser empregado AMIU na obtenção de tecido para análise

Tratamento

A maior atenção deve ser dada quando o diagnóstico histológico for hiperplasia endometrial atípica, devido a sua correlação com o adenocarcinoma. Com este diagnóstico, a terapêutica é a histerectomia total, com salpingo-ooforectomia bilateral.

Os estudos demonstram que cerca de metade das pacientes com hiperplasia endometrial atípica terá o diagnóstico mudado para adenocarcinoma do endométrio, na peça operatória[1]. Isso aponta a necessidade de informar a paciente da possibilidade, pela eventual necessidade de ampliação da cirurgia que já estaria autorizada pelo consentimento livre e esclarecido e/ou necessidade de reoperação[13].

Na suspeita intraoperatória de carcinoma, constatando o diagnóstico por exame de congelação, a conduta deve ser o estadiamento cirúrgico completo, conforme a recomendação FIGO para o carcinoma endometrial[13].

Em vista de a maioria das pacientes estar na perimenopausa, além do risco de possível diagnóstico mais gravoso na peça operatória, a abordagem cirúrgica mais frequente é a histerectomia total com salpingo-ooforectomia bilateral. No caso de haver diagnóstico histológico pós-operatório, é grande a possibilidade de ser carcinoma em estádio inicial e, em muitos casos, a cirurgia inicial pode ser aceita como suficiente para o caso. As bases de evidência suportam a não realização de linfadenectomia como prática opcional em casos selecionados de câncer inicial[13].

Caso a paciente tenha desejo de preservar a fertilidade ou de manter o útero por outro motivo, o tratamento da hiperplasia atípica será com progestogênios. Os derivados isoxálicos da testosterona, como a gestrinona, também são efetivos, embora não sejam mais utilizados pelos efeitos colaterais que provocam[1].

Pode-se usar a progesterona ou progestogênios sintéticos, sendo estes mais potentes. A administração pode ser oral, parenteral ou intrauterina (sistema medicamentado). A via oral é mais usada e aparece como primeira indicação em livros e textos. No entanto, está havendo aumento gradual de prescrição para o sistema intrauterino liberador de progestogênio. O fármaco escolhido deve ser iniciado e continuado por três a quatro meses, quando se reavalia o endométrio. As doses são variáveis de acordo com a potência do composto hormonal.

As medicações mais usadas são:
a) acetato de medroxiprogesterona, 20mg a 30mg por dia;
b) acetado de megestrol, 40mg por dia (o comprimido deverá ser fracionado);
c) noretisterona, 20mg a 30mg por dia;
d) ciproterona 100mg a 150mg por dia[1].

Após o período terapêutico inicial deve ser feita nova avaliação histológica do endométrio. Na opção pelo sistema intrauterino medicamentado, também é necessária a obtenção de material endometrial para avaliação histológica. Não é preciso retirar o sistema intrauterino para realizar a biopsia. Caso ele saia, recolocar no mesmo momento.

Na comprovação da eficácia terapêutica, ou seja, na ausência da hiperplasia, o tratamento será modificado. A terapêutica passa a ser profilática. O fármaco em uso passará a ser ministrado nas segundas fases dos ciclos menstruais, a partir do 14º dia da menstruação: acetado de medroxiprogesterona, 10mg por dia, ou noretisterona, 10mg por dia. Quanto ao sistema intrauterino, ficará inserido até a época oportuna do planejamento reprodutivo, se for o caso. Enquanto o tratamento estiver sendo feito, há ne-

cessidade do acompanhamento com USTV e biópsias periódicas, a cada seis meses. O tratamento pode ser mantido até a paciente entrar em menopausa[1].

Não há indicação para ablação endometrial no caso de diagnóstico de hiperplasia do endométrio atípica[1]. No desejo de gravidez, após a primeira avaliação com constatação da eficácia terapêutica, a paciente será liberada e se iniciam esquemas de indução da ovulação ou técnicas de reprodução assistida. Muitas das pacientes precisarão da reprodução assistida pelo fator idade e também pelo fato de muitas serem anovulatórias, sendo esse o motivo da hiperplasia[1].

Na suspensão do tratamento é comum o retorno da hiperplasia do endométrio atípica. Neste caso a indicação cirúrgica torna-se imperativa[14].

A hiperplasia sem atipia poderá ser simples ou complexa, e a abordagem não requer a histerectomia. A alteração regride com o uso de progesterona ou progestogênios sintéticos orais ou com aplicação do sistema intrauterino liberador de progestogênio.

O tratamento mais usado é com hormônios orais nas segundas fases dos ciclos, da mesma forma que se usa o tratamento de manutenção, citado anteriormente para a hiperplasia atípica, de forma a garantir ciclos menstruais regulares mensais[1].

Mulheres sexualmente ativas, na pré-menopausa e adolescentes podem ser tratadas com hormônios que promovem anticoncepção, com bons resultados: acetado de medroxiprogesterona ou contraceptivos hormonais com combinação de hormônios[1].

Mulheres que desejam engravidar são geralmente anovulatórias. Sendo esse o caso, deverão receber tratamento com progestogênios e indução da ovulação após a menstruação[1].

Referências

1. Nicolau SM, Baracat EC, Lima GR, Gonçalves WJ. Hiperplasias do endométrio. In: Gonçalves WJ (ed.) Ginecologia oncológica. Atheneu. São Paulo. 2014. p. 119-22.
2. Ferenczy A, Gelfand MM, Tzipris F. The cytodynamics of endometrial hyperplasia and carcinoma: a review. Ann Pathol 1983 Sep; 3(3):189-201.
3. McMeekin DS, Yashar C, Campos SM, Zaino RJ. Corpus epithelial tumors. In: Barakat R, Berchuck A, Markman M, Randall ME. Principles and practice of gynecologic oncology. Sixt Edition. Wolters Kluwer, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2013. p. 661-714.
4. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of “untreated” hyperplasia in 170 patients. Cancer. 1985 Jul; 56(2):403-12.
5. Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ, et al. Uterine corpus. Epithelial tumors and related lesions. Histological typing of female genital tract tumours, 2nd ed. Springer-Verlag, New York 1994. 2004. p. 13.

6. Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. Gynecol Oncol 2000 Mar; 76(3):287-90.
7. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. JAMA 1998 Nov; 280 (17): 1510-7.
8. Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol 2010 Jul 116(1):160-7.
9. Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein VA. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. Ultrasound Obstet Gynecol 2004 Oct; 24 (5): 558-65.
10. Gull B, Karlsson B, Milsom I, et al. Can ultrasound replace dilation and curettage? A longitudinal evaluation of postmenopausal bleeding and transvaginal sonographic measurement of the endometrium as predictors of endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol 2003 Feb; 188(2):401-8.
11. Goldstein SR. The role of transvaginal ultrasound or endometrial biopsy in the evaluation of the menopausal endometrium. Am J Obstet Gynecol 2009 Jul; 201(1):5-11.
12. Fleischer AC, Wheeler JE, Lindsay I, et al. An assessment of the value of ultrasonographic screening for endometrial disease in postmenopausal women without symptoms. Am J Obstet Gynecol 2001 Jan; 184(2):70-5.
13. Doudy SC, Mariani A, Lurain HR Uterine cancer. In: Berek JS (ed.) Berek & Novak's gynecolgy. Fifteenth edition. Wolkers Kluwer, Lipincott, William & Wilkins. Phyladelphia. 2012. p. 1251-303.
14. Landrum LM, Zuna RE, Walker JL. Endometrial hyperplasia, estrogen therapy, and prevention of endometrial cancer. In: Di Saia P, Creasman WT (ed.) Clinical gynecologic oncology. Eighth edition. Elsevier. 2012. p. 121-39.



33 CÂNCER DO ENDOMÉTRIO

Etelvino de Souza Trindade

O mais comum nos EUA, é a oitava causa de morte e o quarto câncer feminino em incidência, atrás das localizações em mamas e pulmões, e do câncer colorretal. Ocorre preferencialmente após a menopausa

33 Câncer do endométrio

Etelvino de Souza Trindade

Carcinoma do endométrio é um "tumor epitelial maligno do corpo uterino, geralmente com diferenciação glandular, originado do endométrio e com potencial para invasão do miométrio e de disseminação para locais à distância", segundo a definição da OMS.

Nos Estados Unidos da América, é o câncer ginecológico mais comum; o quarto feminino em incidência, após as localizações em mamas, pulmões e colorretal; e a oitava causa de morte.

Entre 2% e 3% da população feminina terão câncer de endométrio[1].

A doença ocorre preferentemente em mulheres após a menopausa e existe uma relação do aumento de gravidade com o aumento da idade da mulher. O estrogênio está definido como fator importante no desenvolvimento da maioria dos adenocarcinomas do endométrio. Assim, qualquer fator que aumente a exposição estrogênica sem o efeito de oposição da progesterona aumentará o risco para a doença[2].

No Brasil, a estimativa em 2016 era de 6.950 casos novos desse câncer, com taxa de 6,74 casos por 100 mil mulheres.[3]

Fatores de risco

A **tabela 1** mostra o risco relativo para carcinoma do endométrio, em conformidade com características da mulher e da neoplasia.

Tabela 1 – Fatores de risco para o câncer endometrial

Característica	Risco relativo
Nuliparidade	2 – 3
Menopausa tardia, após 52 anos	2 – 4
Obesidade: sobrepeso entre 10Kg e 23 Kg	3
sobrepeso > 23 Kg (efeito estrona)	10
Diabetes mellitus	2,8
Terapia estrogênica sem oposição – dose e tempo dependentes	4 - 8
Terapêutica com tamoxifeno *	2 – 3
Hiperplasia endometrial atípica	8 – 29
Síndrome de Lynch II	20

* O risco parece estar mais relacionado ao câncer de mama que ao uso do fármaco.
Fonte: Berek JS (ed.) Berek & Novak's Gynecology. Fifteenth edition. 20122. Modificado.

502

Patologia

Há dois tipos de carcinoma do endométrio com características próprias, conforme mostrado na **Tabela 2**.

Tabela 2 – Câncer do endométrio		
Característica	**Tipo I**	**Tipo II**
Comportamento	Início pouco agressivo	Desde o inicio agressivo
Histologia do tumor	Endometrioide	Seroso Células claras Carcinossarcoma*
Histologia do endométrio adjacente	Hiperplasia atípica	Atrófico ou Cístico
Grau histológico	Baixo	Alto e não considerado
Imunoistoquímica	Receptor de estrogênio. Mutações: PTEN, K-ras, Instabil. microssatélite, B-catenina.	Não tem receptor de estrogênio. Mutações: HER1/neu, p53, p16, e-caderina.
Lesão precursora	Hiperplasia atípica	Neoplasia intraepitelial endometrial
Faixa etária da mulher	Perimenopausa	Pósmenopausa
Paridade	Nulípara	Multípara
Relação com estados hiperestrogênicos	Sim	Não

* Carcinossarcoma é estudado junto com os sarcomas uterinos. Está incluído porque tem comportamento biológico, quanto à disseminação, mais semelhante aos carcinomas.
Fonte: Berek JS (ed.) Berek & Novak's Gynecology. Fifteenth edition. 20122.

O carcinoma tipo I tem histologia endometrial e abrange cerca de 80% dos casos. A maioria é de baixo grau histológico, tem receptores estrogênicos positivos, está associada ao hiperestrogenismo e provém de hiperplasias atípicas do endométrio.

Tais tumores do tipo I apresentam um defeito genético, observado em 83% dos casos[4;]: é a mutação do gene PTEN, um supressor tumoral[5]. Eles tendem a ser bem diferenciados e minimamente invasivos[6]. Não é conhecida a base molecular que permite a evolução da hiperplasia atípica para câncer invasor, porque somente um pequeno número dos fatores envolvidos podem ser reproduzidos[2].

O carcinoma do tipo II não está relacionado com níveis estrogênicos séricos elevados. Provém de uma lesão precursora, a neoplasia intraepitelial endometrial – NIE, que inicia em um endométrio atrófico. As pacientes costumam ser mais idosas que as que desenvolvem o carcinoma tipo I. Os tumores do tipo II apresentam como defeito genético mais frequente o gene

p53. Também estão alterados os genes HER1/neu e p16, além da e-caderina e da perda de heterozigoticidade (LOH)[7]. A alteração genética expressa TP53 está presente em cerca de 90% dos tumores serosos[8,9].

As alterações moleculares desses dois tipos de carcinoma determinam diferentes prognósticos. O carcinoma tipo I está limitado ao útero em 70% dos casos e a sobrevida das pacientes em cinco anos é superior a 85%.

O carcinoma tipo II tem curso clínico mais agressivo e menor sobrevida. Mais de um terço das pacientes com este carcinoma apresentam doença extrauterina, mesmo em estádios iniciais, o que se traduz em sobrevida global em torno de 20%[10,11].

Os estudos têm demonstrado outras alterações genéticas relacionadas ao desenvolvimento do carcinoma endometrial[12]. Algumas são mostradas na **Tabela 2**.

O carcinoma tipo I tem a arquitetura do endométrio com glândulas e estroma. À medida que ser torna menos diferenciado passa a conter mais áreas sólidas e menos glândulas, com aumento das atipias celulares. O grau histológico é muito importante para o planejamento terapêutico e o prognóstico. Na **tabela 3** está o critério FIGO de definição de grau para o adenocarcinoma endometrioide.

Tabela 3 – Definição para o grau do carcinoma endometrial – FIGO
Grau histopatológico de diferenciação
G1 – Menos de 5% de padrão de crescimento não escamoso ou morular
G2 – Entre 6% e 50% de padrão de crescimento não escamoso ou morular
G3 – Mais de 50% de crescimento não escamoso ou morular
Notas sobre o grau histológico
Tumores G1 ou G2 que apresentam atipia nuclear muito intensa, considerada não apropriada para o grau, elevam em um grau: G1 passa para G2 e G2, para G3
No adenocarcinoma seroso, adenocarcinoma de células claras e carcinoma de células escamosas, o grau nuclear tem precedência
Adenocarcinoma com diferenciação escamosa é graduado de acordo com o grau nuclear do componente glandular

Fonte: FIGO Committee on Gynecologic Oncology. 2014[13]

Além do carcinoma endometrioide, que tem os dois tipos descritos, há outros carcinomas de ocorrência no corpo uterino que estão classificados como consta na **Tabela 4,** inserida na página a seguir.

Tabela 4 – Classificação dos carcinomas endometriais
Adenocarcinoma endometrioide: Viloglandular ou papilar Secretório Com diferenciação escamosa
Carcinoma mucinoso
Carcinoma seroso papilar
Carcinoma de células claras
Carcinoma escamoso
Carcinoma indiferenciado
Carcinoma misto

Fonte: Berek JS (ed.) Berek & Novak's gynecology. Fifteenth edition. 2012[2]

Rastreamento

Não existe um teste para rastreamento do câncer endometrial que seja custo-efetivo e aceitável para redução da mortalidade. Mesmo para pessoas de alto risco o rastreamento não chega a ser eficaz porque, com os exames disponíveis, detecta somente metade dos casos. Não há estudo controlado, informado ou publicado que tenha sido realizado ou esteja em realização buscando métodos efetivos de rastreamento[2].

A esperança de que a ultrassonografia transvaginal pudesse preencher a lacuna do rastreamento não se comprovou, porque os estudos que avaliaram esse exame para a finalidade almejada não conseguiram demonstrar sua eficácia na redução da mortalidade pelo câncer[14].

Apesar dos estudos demonstrando a não eficácia, a ultrassonografia transvaginal pode ser indicada em rastreio de mulheres assintomáticas, em casos específicos, na procura de doença endometrial oculta[15].

Os casos que se enquadram não são muitos, e se destacam somente duas situações:

a) mulheres em uso de reposição hormonal estrogênica na pós-menopausa sem a contraposição de progestogênios, e

b) membros de famílias com câncer colorretal não poliposo hereditário – síndrome de Lynch[16].

As mulheres que usam tamoxifeno não são beneficiadas pela ultrassonografia e nem pela realização de biopsia endometrial, quando encontrado espessamento endometrial no exame ultrassonogáfico.[17,18]

Vários estudos demonstraram que a realização de ultrassonografia de rotina em mulheres assintomáticas em uso de tamoxifeno não deve ocorrer, por ter baixa especificidade e pequeno valor preditivo positivo. A avaliação do endométrio dessas mulheres deve ser limitada aos casos em que haja sangramento uterino[19].

Diagnóstico

As faixas etárias mais frequentes de incidência de adenocarcinoma do endométrio são a sexta e sétima décadas da vida, com média aos 60 anos; 75% dos casos ocorrem em mulheres após os 50 anos de idade[2].

Em 90% das vezes há um sintoma precoce, o sangramento uterino reconhecido pelas mulheres como anormal, relatado como de início recente (média de três meses do aparecimento) e se torna o motivo para a consulta médica. Algumas pacientes sentem desconforto no baixo abdome

e entre as mais idosas pode ocorrer hematometra ou piometra por estenose do canal cervical[2].

O sangramento anormal na perimenopausa ou na pós-menopausa deve ser visto sempre como um sinal de alerta para pesquisa diagnóstica.

A mulher com câncer de endométrio invariavelmente apresenta sangramento uterino anormal, caracterizado como menometrorragia, oligomenorreia ou sangramento cíclico que continua após a idade usual de menopausa.

Para a mulher na pré-menopausa o diagnóstico de câncer também deve ser cogitado em casos de sangramentos persistentes ou recorrentes, nas obesas e naquelas com ciclos anovulatórios crônicos[2].

Na **Tabela 5** estão as causas mais frequentes de sangramento uterino e o percentual de ocorrências.

Tabela 5 – Causas de sangramento uterino na pós-menopausa

Causa do sangramento	Porcentagem
Atrofia do endométrio	60% a 80%
Terapia de reposição hormonal	15% a 25%
Pólipo endometrial	2% a 12%
Hiperplasia endometrial	5% a 10%
Câncer endometrial	10%

Fonte: Berek JS (ed.) Berek & Novak's gynecolgy. Fifteenth edition. 2012[2]

A realização da biópsia endometrial no consultório é aceitável como primeiro passo na abordagem da mulher com sangramento anormal.

Dentre os métodos de obtenção da amostra, a aspiração com cânula (Pipelle) é a mais referenciada na literatura[20].

No entanto, se o diagnóstico for negativo, não se pode descartar a suspeita e há necessidade de ampliar a pesquisa[21].

A acurácia da biópsia, realizada no consultório, é de 90% a 98%, avaliada em comparação com amostra obtida por curetagem uterina e peças de histerectomia[22].

A presença de líquido na cavidade uterina, tida como ominosa, cedeu lugar para a avaliação da espessura endometrial, como parâmetro para suspeição ou não de neoplasia. O ponto de corte, considerado seguro para se definir o endométrio como inativo, é 4 mm ou menos. Acima de 8 mm de espessura deverá ser considerado como endométrio com atividade.

Em vista de o corte em 4 mm ser indutor de muita intervenção, e a maioria dos resultados ser negativa, os autores consideram, para fins práticos, a continuação da pesquisa diagnóstica quando o endométrio mede 5 mm ou mais de espessura. Em mulheres que usam reposição estrogênica é habitual ser encontrada espessura endometrial maior que 5 mm, sem neoplasia ou hiperplasia endometrial. Embora seja um encontro usual, essas mulheres precisam ser pesquisadas e acompanhadas com rigor.

Se o endométrio estiver muito espessado e principalmente em caso de espessamento difuso, o uso de AMIU para obter material pode permitir amostra adequada ao diagnóstico.

A histeroscopia é o padrão ouro para o diagnóstico. Na não disponibilidade do método - e sem a confiabilidade nos exames realizados - deve ser realizada a curetagem uterina semiótica.[23] A visão histeroscópica mostra características sugestivas da existência do câncer endometrial, como mostrado na **Tabela 6**, a seguir, e permite a escolha

da melhor área para fazer a biópsia.

Tabela 6 – Aspectos histeroscópicos sugestivos de malignidade endometrial
Aumento da espessura, às vezes com aspecto polipoide
Aspecto cerebroide e friável
Áreas de necrose
Presença de sangramento espontâneo
Aumento da vascularização com vasos atípicos
Orifícios glandulares agrupados

Fonte: o autor

Outros exames de imagem que não a ultrassonografia proporcionam poucos subsídios no diagnóstico, mas são úteis na avaliação pré-operatória e no planejamento da cirurgia.

Avaliação pré-tratamento

A paciente com diagnóstico de carcinoma do endométrio deve ser bem avaliada antes da cirurgia. Frequentemente, a mulher com a doença é mais idosa e pode ter vários problemas de saúde associados, como obesidade, diabetes mellitus, hipertensão arterial e outros, que podem ser causa de dificuldades e/ou complicações na abordagem cirúrgica[2].

Quaisquer sintomas e/ou sinais referentes à bexiga e intestinos devem ser investigados e avaliados. No exame físico, examinar as rotas de disseminação do câncer, como a palpação de linfonodos inguinais, massas abdominais, envolvimento grosseiro de colo do útero e paramétrios.

Qualquer achado apontará a estratégia a ser empregada para o tratamento[2].

A avaliação pulmonar com Raios X de tórax é importante, tanto para pesquisa de metástase como para avaliação do estado respiratório da paciente.

Também é importante solicitar testes que rastreiam as funções renal e hepática, e solicitar interconsulta para avaliação cardiológica[2].

A tomografia computadorizada (TC) do abdome e da pélvis é útil, principalmente no caso de adenocarcinoma tipo II, para avaliar a pertinência da indicação de cirurgia minimamente invasiva.

Mas não tem boa resolução para avaliar comprometimento linfonodal por informar, com alta frequência, falsos resultados negativos[2].

A ressonância magnética (RM), assim como a ultrassonografia, permite informações importantes quanto à invasão miometrial e dos paramétrios.

Além disso, permite a avaliação pré-operatória da disseminação tumoral no abdome, antecipando o estadiamento cirúrgico.

Muitos serviços, que dispõem do equipamento, o adotam como exame de rotina pré-operatória, pelo valor das informações obtidas e a alta acurácia[24,25].

A tomografia por emissão de positrons acoplada a tomógrafo (PET-CT), na avaliação pré-operatória, pode auxiliar no discernimento de imagens suspeitas, mas tem seu uso mais apropriado no seguimento de casos tratados.

O CA 125 está aumentado em casos de doença avançada, quando é interpretado como indicativo de doença fora do útero. Nesse caso, é muito importante quando a doença aparentemente esteja confinada ao útero[2].

Estadiamento

O estadiamento é cirúrgico. Em pacientes que não serão operadas em decorrência de o estado de saúde estar muito comprometido por comorbidades ou pelo avanço da doença, aplica-se ainda o estadiamento clínico, FIGO de 1971, apontado abaixo na **Tabela 7.**

Tabela 7 – Estadiamento clínico – FIGO 1971

Estágio	Descrição
0	Carcinoma in situ
I	Tumor se restringe ao útero (incluindo istmo cervical)
Ia	Histerometria igual ou menor a 8 cm
Ib	Histerometria maior que 8 cm
IbG1	Carcinoma bem diferenciado
IbG2	Carcinoma diferenciado com áreas sólidas
IbG3	Carcinoma totalmente indiferenciado ou predominantemente sólido
II	Tumor compromete o colo do útero, mas ainda está restrito ao útero
III	Tumor não se restringe ao útero e se estende à pelve verdadeira. Inclui metástase na vagina
IV	Tumor se estende além da pelve verdadeira, ou compromete a mucosa da bexiga* e/ou do reto
IVa	Presença de metástases em órgãos adjacentes
IVb	Presença de metástases em órgãos distantes

* O edema bolhoso não inclui nesse estágio.
Fonte: FIGO. Classification and staging, 1971[26]

Com o avanço nos métodos diagnósticos, nos cuidados anestésicos e no controle de doenças, a maioria das pacientes com adenocarcinoma de endométrio tem condições de ser submetida a cirurgia estadiadora e terapêutica[2].

A cirurgia consiste na histerectomia total, salpingo-ooforectomia bilateral, linfadenectomia pélvica e para-aórtica, e lavado peritoneal, conforme recomendado pela FIGO.

No entanto, após mais de sete anos da recomendação, a linfadenectomia pélvica e para-aórtica não se tornou prática universal e persistem controvérsias quanto a sua inserção nos protocolos dos serviços que tratam câncer. Por isso, muitos dos grandes serviços e clínicas elaboraram algoritmos próprios para a abordagem cirúrgica e continuam a ser realizados estudos à procura de um consenso.

A linfadenectomia pélvica e para-aórtica é aceita por todos os que praticam a ginecologia oncológica como o ponto mais importante para saber se a doença é extrauterina.

No entanto, os estudos têm demonstrado que o procedimento não está relacionado com sobrevida global, nem com intervalo livre de doença[2].

O estudo ASTEC[27] e o GOG 33[28], já antigo, mas ratificado pela excelência do método, demonstrou que nas pacientes sem invasão miometrial ou com comprometimento miometrial superficial, a probabilidade de metástase linfonodal é muito baixa.

Um outro estudo posterior, também com referencial de qualidade, demonstrou que pacientes em estádios iniciais do câncer endometrial endometrioide, com invasão superficial do miométrio e tumor menor que 2 cm de diâmetro, raramente produzem metástase linfática[29]

Em resumo, o estadiamento cirúrgico identifica pacientes com doença disseminada e com alto risco de recorrência; aponta as pacientes que precisam de tratamento adjuvante; reduz o número de pacientes para tratamento adjuvante desnecessário e possibilita a remoção da doença linfática.

Para ser comparada à tabela acima, na página a seguir está a **Tabela 8,** contendo o estadiamento FIGO em uso. Ela está, disponível *on line* em sua mais recente atualização, datada de 14 de julho de 2016.

Tabela 8 – Estadiamento	
Estágio	**Achados patológicos pós-operatórios**
I*	Tumor confinado ao corpo uterino.
IA*	Sem invasão miometrial ou com invasão menor que 50% de sua espessura.
IB*	Invasão miometrial igual ou maior que 0%, sem atingir a serosa.
II*	Tumor invade o estroma do colo do útero, sem estender além do útero.**
III*	Tumor estende para fora do útero, sem sair da pelve verdadeira.
IIIA*	Tumor invade a serosa uterina e/ou os anexos.***
IIIB*	Tumor invade a vagina e/ou paramétrios.***
IIIC*	Metástases para linfonodos pélvicos e/o para-aórticos.***
IIIC1*	Linfonodos pélvicos positivos.
IIIC2*	Linfonodos para-aórticos positivos com ou sem linfonodos pélvicos positivos.
IV*	Tumor invade a mucosa da bexiga e/ou mucosa do reto e/ou metástases à distância.
IVA*	Tumor invade a mucosa da bexiga e/ou do reto.
IVB*	Metástases à distância, incluindo metástases intra-abdominais e/ou linfonodos inguinais.

* G1, G2 e G3.
** O envolvimento glandular endocervical único deve ser considerado como estádio I e não mais como estádio II.
*** A citologia positiva deve ser relatada separadamente sem mudar o estadiamento.
Fonte: FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging. 2014[30]

Na cirurgia estadiadora/terapêutica, duas considerações são importantes.

A primeira delas é que, salvo raras exceções, todas as pacientes serão abordadas primariamente pela cirurgia. A segunda é que, na abordagem laparotômica, a incisão no baixo abdome, tipo Pfannestiel. é insuficiente para a execução da cirurgia, devido à dificuldade de acesso à cadeia linfonodal para-aórtica.A bifurcação da aorta abdominal está situada na região correspondente ao umbigo[31].

Variáveis prognósticas

A variável mais importante e significativa no prognóstico é o estádio da doença.

Mas, há muitos outros fatores individuais que afetam o desfecho, quanto a recorrência e sobrevida, conforme a **Tabela 9**.

A citologia peritoneal positiva geralmente está associada com outros fatores de mau prognóstico. Quando não está associada com outra evidência de doença extrauterina e nem com outros fatores de mau prognóstico, não tem efeito significativo na recorrência e sobrevida. Mas, em caso contrário, na presença das associações ominosas, há aumento da possibilidade de metástase à distância, bem como da recorrência intraperitoneal do carcinoma, o que é significativo na sobrevida. O tratamento adjuvante com diversas abordagens, indicado pela constatação de citologia positiva, não demonstrou benefício[2].

Tabela 9 – Variáveis prognósticas no carcinoma endometrial
Idade
Tipo histológico
Grau
Invasão miometrial
Invasão do espaço linfovascular
Invasão istmo-cervical
Envolvimento anexial
Metástase linfonodal
Disseminação na cavidade abdominal
Tamanho do tumor
Presença ou não de receptores hormonais
DNA ploidia/índice proliferativo
Genética tumoral/marcadores tumorais

Fonte: Berek JS (ed.) Berek & Novak's gynecology. Fifteenth edition. 2012[2]

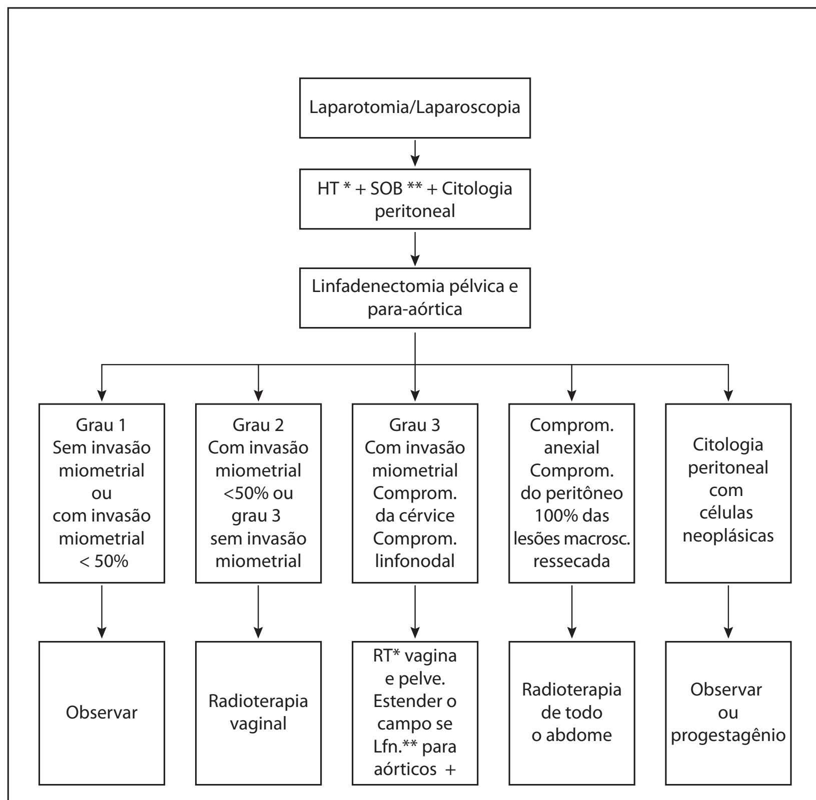
Tratamento

O tratamento cirúrgico para estádios iniciais do carcinoma endometrial, seguido ou não de radioterapia, é o mais empregado em todo o

mundo. Inclui a citologia Peritoneal, histerectomia total, salpingo-ooforectomia bilateral e linfadenectomia.

Nos casos de câncer não endometrioide, a omentectomia, a apendicectomia e biópsias peritoniais são incluídas.

A F**igura 1** mostra um algoritmo de abordagem do carcinoma endometrial.



* RT – Raditoerapia

** Lfn - Linfonodos

Fonte: Berek & Novak's Gynecology. 2012[2]. Modificado

Figura 1. Algoritmo

A linfadenectomia pélvica e para-aórtica é recomendada pela FIGO. No entanto, há controvérsias quanto a sua realização, radicalidade e extensão nos estádios iniciais. Nos casos em que há doença extrauterina, histologia não endometrioide e invasão muscular uterina acima de 50% da espessura do miométrio, sua realização é consensual[2].

Muitos serviços não realizam a linfadenectomia se o tumor é grau histológico 1, não há invasão do colo do útero, o comprometimento invasivo do miométrio inexiste ou é superficial (menor que 50% da espessura)

e o tumor tem menos de 2 cm em seu maior diâmetro[2].

A complementação terapêutica com rádio ou quimioterapia é definida após o resultado histológico final das peças operatórias.

A radioterapia adjuvante ao tratamento cirúrgico, nos estádios iniciais, ajuda no controle da doença local, mas não afeta na sobrevida da paciente e pode ter efeito adverso em pacientes de baixo risco[32].

Pesquisas procuram esclarecer o papel da linfadenectomia no tratamento e desfecho do câncer do endométrio, havendo indicativos de efeito benéfico na sobrevida, mas parece estar relacionado apenas para casos mais avançados. Para estádios iniciais há trabalhos com resultados indicativos de melhora da sobrevida geral para pacientes de riscos médios e altos[33].

Em contraposição, há também estudos que comprovam não haver benefício na linfadenectomia nos estádios iniciais[34].

A histerectomia vaginal no tratamento poderá ser considerada para pacientes selecionadas, tais como aquelas com obesidade extrema ou com prolapso uterino. Associada à salpingo-ooforectomia bilateral pode ser o tratamento para estádio inicial (estádio I, grau 1). A realização dessa cirurgia tem melhor resultado que a radioterapia exclusiva[2].

A cirurgia minimamente invasiva tem-se comprovado eficaz e tem-se tornado primeira indicação nos serviços que dispõem de equipamento e pessoal treinado para sua realização.

A radioterapia exclusiva é realizada em 5% a 15% dos casos, sendo condições comuns para a indicação o fato de as pacientes terem condições médicas associadas, que as tornam de muito alto risco para se submeterem à cirurgia[2].

O câncer do endométrio costuma ser diagnosticado precocemente, 80% no estádio I. Isso se deve à história natural desse tumor. No entanto, em uma a cada três mulheres que morrem devido a essa neoplasia é constatado que a doença era locorregional no diagnóstico e no tratamento iniciais. A falha terapêutica provavelmente se deve ao não reconhecimento da disseminação extrauterina na cirurgia inicial. A terapêutica adjuvante, geralmente a radioterapia externa e a braquiterapia vaginal, permite o controle local da doença, mas não aumenta a sobrevida[2].

O conhecimento das rotas metastáticas do câncer do endométrio e dos fatores preditivos pode facilitar na estratégia de criação de um modelo individual de terapêutica alvo, quando da falha terapêutica cirúrgica inicial.

Na história natural dessa doença há quatro rotas de disseminação:
a) extensão contígua (principalmente para a vagina);
b) disseminação hematogênica;
c) embolização linfática; e,
d) implantes intraperitoniais de células esfoliadas do tumor.

Nos estudos baseados na análise regressiva, independentemente dos fatores de risco, foi possível identificar preditores prognósticos para as quatro rotas de disseminação:

1. Extensão contígua – o grau histológico 3 e a invasão do espaço linfovascular são preditores comprovados de recidiva vaginal no tumor estádio I[35].

2. Disseminação hematogênica – a

invasão profunda do miométrio é o preditor mais fortemente indicativo de recorrência à distância: igual ou maior que 66% no estádio I e maior que 50% para todos os estádios[36].

3. Embolização linfática à distância – é preditora a presença de comprometimento cervical do tumor e/ou dos linfonodos pélvicos[37].

4. Implantes peritoniais – há mais de um preditor, como segue:

a) estádio IV e

b) estádio II ou III com dois ou mais dos seguintes fatores de risco: invasão cervical, citologia Peritoneal positiva para células malignas, linfonodos comprometidos e histologia não endometrioide[38].

A **Tabela 10**, abaixo, mostra as taxas de recorrência, de acordo com fatores de risco considerados.

Tabela 10 – Taxas de recorrência em 5 anos, de acordo com os riscos

Categoria do risco	Recorrência (5 anos)
Hematogênico:	
Todos os estágios:	
Invasão miometrial ≤ 50%	4%
Invasão miometrial > 50%	28%
Estágio I (linfonodos negativos):	
Invasão miometrial < 66%*	2%
Invasão miometrial ≥ 66% *	34%
Linfático:	
Nenhum fator de risco	2%
Invasão estromal cervical ou linfonodos positivos	31%
Peritonial:	
Estádio IV	63%
Estádio II – III e ≥ 2 fatores de risco **	21%
Estádio I – III e ≤ 1 fator de risco **	1%
Todos ***	
Sem fatores de risco ****	2%
Com fatores de risco ****	46%

* Dois terços de invasão
** Invasão estromal cervical, subtipo histológico não endometrioide, linfonodos comprometidos ou avaliação citológica peritoneal positiva.
*** Exclui invasão vaginal
**** Para, pelo menos três categorias de recorrências (hematogênica, linfática e peritoneal)
Fonte: Mariani A et al. 2004[39]. Modificado.

Pacientes com adenocarcinomas de graus 1 e 2 sem invasão miometrial e nenhum fator de risco associado, listados na **Tabela 10**, têm excelente prognóstico. Em estudo realizado pelo GOG não houve recorrência e para 100% das pacientes houve mais de cinco anos de intervalo livre de doença[40]. Estudos posteriores também demonstraram resultados muito bons sem a linfadenectomia[41].

A irradiação da cúpula vaginal com braquiterapia de alta dose é bem tolerada, com taxas baixas de complicações, como demonstrado no estudo PORTEC I, que avaliou a radioterapia adjuvante em estádios iniciais do câncer endometrial[42], e confirmado em muitos estudos posteriores[43]

O estudo PORTEC II visou o efeito da irradiação, acrescentando estádios mais avançados. Os resultados quanto aos estádios mais precoces repetiram os do primeiro estudo, Quanto aos estádios mais avançados, a comparação entre a braquiterapia de alta dose e a radioterapia externa mostrou que houve maiores recidivas pélvicas quando se usou a braquiterapia de cúpula vaginal[44].

Os estudos PORTEC e outros também avaliaram o efeito da irradiação na sobrevida das pacientes e não comprovaram esse efeito[32,45,46].

A indicação da irradiação de todo o abdome, indicada para carcinoma no estádio III e IV e para pacientes com carcinoma seroso e carcinossarcoma, que têm risco elevado de comprometimento e recidiva em abdome superior, foi superada após o estudo GOG 122, que demonstrou a superioridade da quimioterapia[47,48].

Quando o câncer acomete o

colo do útero (estádio II), seja por contiguidade seja por metástase linfática, o prognóstico piora em relação ao câncer que acomete somente o corpo de útero. Não há muitos casos relatados.

O melhor planejamento terapêutico tem como estratégia:
a) retirada do útero em todas as pacientes;
b) inclusão da linfadenectomia, pois a incidência de comprometimento de linfonodos pélvicos é de 36%;
c) dedicar muita atenção à possibilidade de doença extrauterina, pois é comum o câncer espalhar fora da pélvis para linfonodos para-aórticos, estruturas anexiais e abdome superior[2].

Por isso, a conduta em estádio II prevê duas ações: a) histerectomia total com salpingo-ooforectomia bilateral e linfadenectomia pélvica e para-aórtica, e b) combinar a cirurgia com a radioterapia.

A possibilidade de irradiação prévia à cirurgia teve muitos defensores, com justificativa na possibilidade de a cirurgia ser menos agressiva, em pacientes que usualmente são portadoras de comorbidades. A tendência atual é a realização da cirurgia como passo inicial e a radioterapia entrar na adjuvância[2].

Os estádios III e IV correspondem a 7% a 10% de todos os casos de carcinomas endometriais. O tratamento para o estádio III deve ser individualizado, mas a cirurgia estadiadora deve ser realizada, pelo alto risco de comprometimento linfonodal e de a doença estar espalhada no abdome. O racional da cirurgia é determinar a extensão da doença e remover todo o tumor, se possível. Por isso, a cirurgia implica inclusão da citologia Peritoneal, linfadenectomia pélvica e para-aórtica, excisão de toda área suspeita dentro do abdome, omentectomia e biopsias peritoniais múltiplas. O objetivo é a retirada de toda a doença macroscópica[2].

O tratamento do estádio IV é paciente dependente, mas usualmente envolve a combinação de cirurgia, radioterapia e terapêutica sistêmica hormonal e/ou quimioterápica[2].

Muitos estudos demonstraram o efeito benéfico na sobrevida obtido pela cirurgia citorredutora, que chega a ser três vezes maior quando foi considerada ótima[2].

Tratamento conservador

A incidência de câncer endometrial em mulheres abaixo de 40 anos de idade é de 4%. A consequência é que há demanda de mulheres, nessa faixa de idade, pela preservação da fertilidade. Esse desejo não desobriga o médico de atender aos princípios gerais do tratamento do câncer. No entanto, há suporte, baseado em evidências, de que casos individualizados podem ser tratados de forma conservadora.

A decisão pela conduta passa pela explicação exaustiva, para a paciente, sobre os riscos a que se submete, a necessidade de atender ao tempo disponível para que engravide, que geralmente é curto, e a eventualidade de o tratamento conservador não ser efetivo, antecipando a necessidade de nova intervenção.

Os casos que são aceitos para abordagem conservadora são as lesões precursoras (hiperplasia endometrial atípica) e o adenocarcinoma endometrioide em estádio inicial.

Tabela 11 – Critérios para cirurgia conservadora
1. Desejo manifesto pela paciente e mantido após esclarecimento livre e consentido.
2. A doença diagnosticada ser hiperplasia endometrial atípica ou adenocarcinoma endometrial endometrioide de grau 1.
3. Invasão miometrial < 50% comprovada por exame de RM*.
4. Ausência de suspeita de comprometimento linfonodal pélvico e para-aórtico, avaliado por exame de imagem confiável.
5. Ausência de tumor sincrônico no exame físico e imagenológico.
6. Ausência de contraindicação para terapêutica hormonal.
7. Possibilidade e compromisso da paciente para realizar seguimento rigoroso.

*Ressonância magnética
Fonte: Filho LB, et al. Ginecologia oncológica. 2014[31]. Modificado.

Na definição por abordagem conservadora, o tratamento indicado é hormonal com progestogênios orais ou sistema intrauterino liberador de progestogênio. Os cuidados do acompanhamento são os mesmos referidos no tratamento conservador das hiperplasias atípicas, com controles periódicos rigorosos e aferições da eficácia do tratamento, incluindo biopsias repetidas.

A situação mais favorável para a conduta conservadora é quando ocorre adenocarcinoma em estádio inicial restrito a um pólipo. Neste caso, o pólipo será removido, caso já não tenha sido feito no exame diagnóstico, como passo inicial do tratamento.

Referências

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistic 2016 – NCBI. CA Cancer J Clin 2016 Jan-Feb; 66(1):7-3.
2. Doudy SC, Mariani A, Lurain HR Uterine cancer. In: Berek JS (ed.) Berek & Novak's gynecolgy. Fifteenth edition. Wolkers Kluwer, Lipincott, William & Wilkins. Phyladelphia. 2012. p. 1251-303.
3. Estimativa 2016. Incidência do câncer no Brasil. INCA. On line. Acessado em 22 de agosto de 2016.
4. Mutter GL, Lin M-C, Fitzgerald JT, et al. Altered PTEN expression. As a diagnostic marker for the earliest endometrial pre-cancers. J Natl Cancer Inst 2000 Jun; 92(11):924-30.
5. Mutter GL, Baak JPA, Fitzgerald JT, et al. Global expression changes of constitutive and hormonally regulated genes during endometrial neoplasic transformation. Gynecol Oncol 2001 Nov; 83(2):177-85.
6. Inaba F, Kawamata H, Teramoto T, et al. PTEN and p53 abnormalities are indicative and predictive factors for endometrial carcinoma. Oncol Rep 2005 Jan; 13(1):17-24.
7. Lax SF. Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma from a phenotypical to a molecular-based classification. Virshows Arch 2004 Mar; 444(3):213-23.
8. Niederacher D, Na H-X, Cho Y-J, et al. Mutations and amplification of oncogenes in endometrial cancer. Oncology 1999; 56:59-65.
9. Liu F. Molecular carcinogenesis of endometrial cancer. Taiwan J Obstet Gy-

necol 2007 Mar; 46(1):26-32.
10. Thomas MB, Mariani A, Cliby WA, et al. Role of cytoreduction in stage III and IV uterine pappilary serous carcinoma. Gynecol Oncol 2007 Nov; 107(2):190-3.
11. Rauh-Hain JA, Growdown WB, Schorge JO, et al. Prognostic determinants in patients with stage IIIC and IV uterine pappilary serous carcinoma. Gynecol. Oncol 2010 Nov: 119(2):299-304.
12. Cheng TH, Thompson DJ, O'Mara TA, et al. Five endometrial cancer risk loci identified through genome-wide association analysis. Nat Genet 2016 Jun; 48(6):667-74.
13. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. Int J Gynaecol Obstet 2014 May; 125(2):97-8.
14. Breijer MC, Peeters JA, Opmeer BC, et al. Capacity of endometrial thickness measurement to diagnose endometrial carcinoma in asymptomatic postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2012 Dec; 40(6):621-9.
15. Endometrial Cancer Screening – Health Professional Version. National Cancer Institute – NCI. Updated: March 4, 2016. On line. Acessado em 01 de setembro de 2016.
16. Smith RA, Cokkinides V, Brooks D, et al. Cancer screening in the United States, 2010: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. CA Cancer J Clin 2010 Mar-Apr; 60(2):99-119.
17. Barakat RR, Gilewski TA, Almadrones I et al. Effect of adjuvant tamoxifen on the endometrium in women with breast cancer: a prospective study using office endometrial biopsy. J Clin Oncol 2000 October; 18(20):3450-63.
18. Fung MF, Reid A, Faught W, et al. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer with receiving tamoxifen. Gynecol Oncol 2003 Oct; 91(1):154-9.
19. National Cancer Institute – NCI. Endometrial cancer screening – Health professional version. Updated March 4, 2016. On line. Acessado em 2 de setembro de 2016.
20. Chambers JT, Chambers SK. Endometrial sampling: When? Where? Why? With what? Clin Obstet Gynecol 1992 Mar; 35(1):28-39.
21. van Doorn HC, Opmeer BC, Burger CW, et al. Dutch Study in Postmenopausal Bleeding (DUPOMEB). Inadequate office endometrial sample requires further evaluation in women with postmenopausal bleeding and abnormal ultrasound results. Int J Gynaecol Obstet 2007 Nov; 99(2):100-4.
22. Dijkuizen J, Mol BWJ, Brolman HAM, et al, The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. Cancer 2000 Oct; 89(8):1765-72.
23. Neto LCA, Ritt PB WJ. Histeroscopia diagnóstica. In: Gonçalves WJ (ed.) Ginecologia oncológica. Atheneu. São Paulo. 2014. p.119-22.
24. Gordon AN, Fleicher AC, Dudley BS et al. Preoperative assessment of myometrial invasion of endometrial adenocarcinoma by sonography and mag-

netic ressonance imaging. Gynecol Oncol 1989 Aug; 34(2):175-9.
25. Narducci F, Lambaudie E, Sonoda Y, et al. Endometrial cancer: what's new? Gynecol Obstet Fertil 2003 Jul-Aug; 31(7-8):581-96.
26. International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO). Classification and staging of malignant tumors in the female pelvis. Int J Gynecol Obstet 1971; 9:172-80.
27. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, et al. ASTEC study group Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomized study. Lancet 2009 Jan; 373(9658):125-36.
28. Creasman WT Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer: a
Gynecologic Oncology Group study. Cancer 1987 Oct; 60(8-Suppl):2035-41.
29. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, et al. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? Am J Obstet Gynecol 2000 Jun; 182(6):1506-19.
30. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging. for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. Int J Gynaecol Obstet 2014 May; 125(2):97-8.
31. Filho LB, Gonçalves WJ. Neoplasia invasora do endométrio. In: Gonçalves WJ (ed.) Ginecologia oncológica. Atheneu. São Paulo. 2014. p. 132-4.
32. Kong A, Johnson N, Kitchener HC, et al. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev 2012 Apr; 18(4):CD093916.
33. Ly My, Hu XX, Zhong JH, et al. Therapeutic role of systematic lymphadenectomy in early-stage endometrial cancer. A systematic review. Onc Lett 2016 Jun; 11(6):3849-57.
34. Therasakvchya S, Kuliarusnont S, Petsuksiri J, et al. Clinical outcomes of stage I endometrial carcinoma patients treated with surgery alone: Siriaj Hospital experiences. J Clin Oncol 2016 Sep; 27(5): e48. Epub.
35. Mariani A, Dowdy SC, Keeney GL, et al. Predictor of vaginal relapse in stage I endometrial cancer. Gynecol Oncol 2005 Jun; 97(3):820-7.
36. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, et al. Surgical stage I endometrial cancer: predictors of distant failure and death. Gynecol Oncol 2002 Dec; 87(3):274-80.
37. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, et al. Predictors of lymphatic failure in endometrial cancer. Gynecol Oncol 2002 Mar; 84(3):437-42.
38. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, et al. Endometrial cancer predictors of peritoneal failure. Gynecol Oncol 2003 May; 89(3):236-42.
39. Mariani A, Dowdy SC, Keeney GL, et al. High-risk endometrial cancer subgroups; candidates for target-based adjuvant therapy. Gynecol Oncol 2004 Oct; 95(1):120-6.
40. Morrow CP Bundy BN, Burman RJ, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 1991 Jan; 40(1):55-65.
41. Straughn JM Jr, Huh WK, Kelly FJ, et al. Conservative management of

stage I endometrioid carcinoma after surgical staging. Gynecol Oncol 2002 Feb; 84(2):194-200.

42. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. PORTEC Study Group. Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomized trial. Lancet 2000; 355:1401-11.

43. Solhjem MC, Petersen IA, Haddock MG. Vaginal brachitherapy alone is sufficient adjuvant treatment of surgical stage 1 endometrial cancer. Int J Rad Oncol Biol Phys 2005; 62:1379-84.

44. Nout RA, Smit VT, Putter H, et al. PORTES Study Group. Vaginal brachitherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patient with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTES II): an open- label, non-inferiority, randomized trial. Lancet 2010; 375:816-23.

45. Keys HM, Roberts JÁ, Brunetto VI, et al. Gynecologic Oncology Group. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrium adenocarcinoma. Gynecol Oncol 2004 Mar; 92(3):744-51.

46. Blake P, Swart AM, Orton J, et al. ASTEC/EN.5 Study Group. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN 5 randomized trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. Lancet 2009 Jan; 373(9658):137-46.

47. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, et al. Gynecology Oncology Group study. Randomized phase III trial of role-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma. J Clin Oncol 2006 Jan; 24(1):36-44.

48. Galaal K, Al Moundhri M, Bryant A, et al. Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. Cochrane Database System Rev 2014 May; 15(5):CD10681.



SARCOMAS UTERINOS

Etelvino de Souza Trindade

Cirurgia para estádios 1 e 2 inclui histerectomia total, salpingo ooforectomia bilateral e tratamento dos linfonodos, por radioterapia ou mesmo cirurgia. Quimioterapia também deve ser considerada

34 Sarcomas uterinos

Etelvino de Souza Trindade

Os sarcomas do corpo do útero são raros e constituem 2% a 6% das malignidades locais[1]. A incidência aumenta após radioterapia pélvica em 5,38 vezes, em intervalo entre 10 a 20 anos[2].

Estes cânceres são os tumores mais malignos que ocorrem no útero e diferem do carcinoma do endométrio quanto ao diagnóstico, ao comportamento clínico, ao padrão de disseminação e à terapêutica a ser aplicada.

Classificação

Tabela 1 – Classificação dos sarcomas uterinos
1. Puros, não epiteliais
A) Homólogos
a) Tumores endometriais estromais
a.1) Sarcoma estromal de baixo grau
a.2) Sarcoma estromal de alto grau ou indiferenciado
b) Tumores do músculo liso
b.1) Leiomiossarcoma
b.2) Variantes de leiomiomas: Leiomioma celular
Leiomioblastoma (leiomioma epitelioide)
c) Tumores benignos metastatizantes
c.1) Leiomiomatose intravenosa
c.2) Leiomioma metastatizante benigno
c.3) Leiomiomatose peritonial disseminada
B) Heterólogos
a) Rabdomiossarcoma
b) Condrossarcoma
c) Osteossarcoma
d) Lipossarcoma
2. Tumores mistos epiteliais/não epiteliais
A) Tumor mulleriano maligno misto
a) Homólogo (carcinossarcoma)
b) Heterólogo
B) Adenossarcoma

Fonte: Clement P, et al. Pathology of uterine sarcomas. 1981[3]. Modificado.

Há três variantes histológicas mais frequentes: sarcoma do estroma endometrial, leiomiossarcoma e carcinossarcoma (tumor mulleriano misto maligno). Nas séries publicadas há variações de incidência, que podem se dever aos critérios patológicos usados no diagnóstico. Leiomiossarcoma e carcinossarcoma são os mais comuns, cada um deles contribuindo com 40% do total. Sarcoma do estroma endometrial ocorre em 15% das vezes e 5% são outros sarcomas[2].

Sarcoma do estroma endometrial

O tumor ocorre na perimenopausa, entre 45 e 50 anos de idade, um terço após a menopausa. Não tem correlação com paridade ou irradiação pélvica prévia.

O sintoma mais frequente é o sangramento uterino anormal e podem ocorrer dor e pressão abdominal pelo seu crescimento rápido. Na maioria das vezes, a paciente é tratada com diagnóstico pré-operatório de leiomioma uterino. Algumas vezes, uma biópsia endometrial pode fechar o diagnóstico. Esse tumor pode se apresentar sob três aspectos morfológicos, de acordo com a atividade mitótica celular e a invasão vascular. Para cada tipo há um prognóstico próprio. Os tipos são: nódulo estromal endometrial, sarcoma estromal endometrial e sarcoma de alto grau ou indiferenciado.

O nódulo estromal endometrial é uma lesão solitária, confinada ao útero, sem invasão linfovascular. Na histopatologia há menos de cinco mitoses em 10 campos microscópicos avaliados. Este tipo tumoral deve ser considerado benigno, porque não se observa recorrência nem morte devido a ele[4].

O sarcoma estromal endometrial era chamado de sarcoma estromal

endometrial de baixo grau ou miose estromal endolinfática. O tumor é diferente do sarcoma estromal endometrial de alto grau ou indiferenciado por apresentar taxa inferior a 10 mitoses em 10 campos microscópicos. Seu curso clínico é mais protraído. As recorrências são tardias, frequentemente locais e raras à distância[5] Em 40% dos casos ele se estende além do útero no momento do diagnóstico, mas a disseminação, em dois terços dos casos, está confinada à pelve. A recidiva ocorre em metade dos casos, em cinco anos. A cura e a sobrevivência são comuns, mesmo em casos de recidivas e metástases[6].

Os casos de recidivas e metástases dependem da abordagem inicial, que deve ser radical, com a retirada de todo tumor macroscópico. Os anexos também devem ser rotineiramente retirados, pelo risco do comprometimento ovariano e possível efeito estrogênico sobre o tumor, pois há evidências de que esse tumor é hormônio dependente, estrogênio responsivo. A radioterapia tem efeito benéfico e deve ser indicada para os casos de remoção tumoral insuficiente e na recidiva local[2].

O sarcoma estromal endometrial de alto grau ou indiferenciado é altamente maligno. O prognóstico é ruim, com sobrevida de cinco anos, menor que 25%[6]. O tratamento deve ser associação de cirurgia, radioterapia e quimioterapia[2].

Leiomiossarcoma

A idade média de incidência é um pouco menor em relação aos outros sarcomas uterinos, entre 43 a 53 anos de idade. A paciente na pré-menopausa tem melhor prognóstico e maior chance de sobrevida. O tumor não tem relação com paridade e a irradiação pélvica anterior aumenta o risco de incidência em quatro vezes. Alguns trabalhos informam a possibilidade de transformação maligna dos leiomiomas, porém as taxas são muito baixas, entre 0,13% e 0,81%[7].

A mulher refere sintomas recentes, com menos de seis meses de duração, que não são específicos, tais como sangramento uterino e dor ou pressão pélvica. O mais comum é o encontro de massa pélvica no exame. A biopsia endometrial pode realizar o diagnóstico, quando o tumor é submucoso, mas isso ocorre somente em um terço dos casos, A sobrevida após tratamento chega a 47% em média[2].

Tradicionalmente o diagnóstico é feito pelo estudo histológico que conta o número de mitoses observadas. Quando é menor que cinco por 10 campos microscópicos o tumor é considerado benigno, e com mais de 10 mitoses por 10 campos, maligno e de mau prognóstico.

Entre cinco e 10 mitoses por 10 campos microscópicos, a descrição diagnóstica geralmente é de leiomioma celular ou tumor de célula muscular de potencial maligno incerto.

Além do número de mitoses, há mais dois aspectos que podem ser observados: a atipia celular intensa e a necrose celular. Estes achados são indicadores de mau prognóstico[8].

A presença de tumor grosseiro na superfície do útero também está associado ao mau prognóstico.

E tumor menor que cinco centímetros no maior diâmetro originado dentro do mioma se associa a sobrevida prolongada[2].

Carcinossarcoma

O elemento carcinomatoso geralmente é glandular, enquanto o componente sarcomatoso pode lembrar o estroma endometrial (homólogo) ou ter outros componentes como cartilagem, osso ou músculo estriado (heterólogo)[9].

A maioria desses tumores ocorre após a menopausa, com idade média das pacientes aos 62 anos. História de irradiação pélvica ocorre entre 7% e 37% dos casos[10].

No útero, constituem 4% de todos os tumores malignos. A teoria mais aceita sobre sua origem é que seja um carcinoma cujo componente sarcomatoso provém dos elementos carcinomatosos. A base do raciocínio é o fato de a disseminação ser predominantemente linfática[2].

O sintoma mais frequente é o sangramento uterino, que ocorre entre 80% e 90% dos casos. Eventualmente pode ocorrer dor abdominal, descarga vaginal e perda de tecidos sólidos pela vagina. Os sintomas precedem a consulta em poucos meses. No exame físico é constatado o aumento do útero em 50% em até 95% das pacientes e um pólipo saindo do canal cervical pode ser visto em 50% das vezes. O diagnóstico se faz pela biópsia de tecidos saindo do útero ou na retirada de espécime de dentro do órgão. O tumor, ao crescer, termina por preencher toda a cavidade uterina - quase sempre invade o miométrio e costuma apresentar áreas com necrose[2].

O tratamento mais usado é a histerectomia com salpingo-ooforectomia bilateral e os resultados não são bons, com altas taxas de recorrência e de metástase. Por isso, a maioria dos serviços adota a linfadenectomia na abordagem cirúrgica e radioterapia adjuvante. Na realidade, não há *guideline* consensual para o tratamento. Enquanto há bons indicativos de que a cirurgia e a radioterapia aumentam o controle locorregional da doença, o papel da irradiação para aumento da sobrevida geral e melhores desfechos resta para ser comprovado.

Também, várias combinações de fármacos quimioterápicos já foram experimentadas e não se chegou a acordo sobre qual seria o melhor protocolo. Em vista disso, o pensamento dominante, e que é praticado, é a terapêutica multimodal, que teoricamente pode permitir melhores desfechos[11].

O fator prognóstico mais importante é o tamanho do tumor no momento do tratamento, que varia entre 53% de sobrevida em dois anos, quando o tumor é confinado ao útero (estádio I), a 8,5% nos dois anos, quando o tumor invadiu o colo uterino, vagina e/ou paramétrios (estádios II e III) e nenhuma paciente sobrevive quando o estádio é IV[12,13].

Entre 40% e 60% dos casos, a doença está fora do útero no momento do diagnóstico, o que demonstra a alta agressividade da doença[10].

O adenossarcoma é um tumor variante do cacinossarcoma.

Estadiamento

Os sarcomas já foram estadiados como o carcinoma endometrial. Mas isso não atendia ao comportamento clínico de tais tumores. Por isso, o sistema de estadiamento para os sarcomas do corpo do útero foi al-

terado, usando os critérios já aplicados para outros sarcomas de tecidos moles. Essa alteração é entendida como um avanço, mas são necessários mais estudos para se obter uma base de dados, visando uma revisão futura.

O estadiamento está na tabela a seguir.

Tabela 2 – Estadiamento dos Sarcomas uterinos (Leiomiossarcoma, Sarcoma do estroma endometrial e Adenossarcoma)	
Estágio	**Descrição**
I	Tumor limitado ao útero
IA	Igual ou menor que cinco centímetros
IB	Maior que cinco centímetros
II	Tumor se estende além do útero, mas restrito à pelve
IIA	Envolvimento anexial (ovário e tubas)
IIB	Envolvimento de tecidos pélvicos extrauterinos
III	Tumor invade tecidos abdominais
IIIA	Apenas em um sitio abdominal
IIIB	Dois ou mais sítios abdominais
IIIC	Acomete linfonodos pélvicos ou para-aórticos
IV	Metástase aos órgãos adjacentes ou à distância
IVA	Tumor invade a bexiga e/ou o reto
IVB	Metástase à distância
Adenossarcoma – O estádio I difere dos outros sarcomas	
IA	Tumor limitado ao endométrio/endocérvice
IB	Invasão menor que 50% do miométrio
IB	Invasão maior que 50% do miométrio

Fonte – ACOG – Revisão de 15 de fevereiro de 2016[14]. On line. Acessado em 30 de agosto de 2016.

O carcinossarcoma é estadiado como o carcinoma endometrial.

Tratamento

Ao planejar o tratamento dos sarcomas deve-se ter em conta que em metade dos casos haverá recidiva, independentemente do quanto o tumor esteja aparentemente localizado e a metade das recorrências será fora da pelve. A maior limitação para a cura dos sarcomas se deve à disseminação do tumor à distância[2].

Por isso, no tratamento dos sarcomas a cirurgia para os estádios I e II inclui a histerectomia total, salpingo-ooforectomia bilateral e tratamento dos linfonodos, por cirurgia ou radioterapia. Para o leiomiossarcoma se abre exceção quanto à irradiação. A quimioterapia também deve ser considerada, visando a diminuição das recidivas à distância. Para o estádio III, a melhor abordagem é a mais agressiva, com a combinação de cirurgia, radioterapia e quimioterapia. No estádio IV, a quimioirradiação é a melhor conduta[2].

A retirada de todo o tumor é a intervenção mais importante na cirurgia. O conhecimento da extensão e da disseminação da doença é importante no planejamento da adjuvância. A cirurgia não deve ser postergada devido à realização de radioterapia e/ou quimioterapia como neoadjuvância ou abordagem primária[2].

Durante a cirurgia, é importante o estudo de líquido ascítico ou a realização do lavado Peritoneal. Os linfonodos pélvicos e para-aórticos devem ser rigorosamente avaliados. Se o tumor for sarcoma estromal endometrial ou carcinossarcoma, realizar a linfadenectomia durante a cirurgia primária, ação que pode ser omitida no caso de se tratar de leiomiossarcoma[15].

O procedimento básico é a histerectomia total. A salpingo-ooforectomia bilateral pode não ser realizada somente em casos de leiomiossarcoma em mulher na pré-menopausa, sem linfonodos aumentados de volume ou suspeitos[16].

A adjuvância ao tratamento cirúrgico deve ser planejada e adequada em face do resultado histopatológico.

A radioterapia tem-se comprovado benéfica na diminuição de recidiva pélvica e na melhora da qualidade de vida das pacientes com sarcoma estromal endometrial e car-

cinossarcoma, doenças localizadas, mas não para os casos de leiomiossarcoma[2].

A radioterapia não aumenta a sobrevida das pacientes, mas a recidiva diminui de 24% para 14% quando a doença residual foi de tamanho inferior a um centímetro[2].

Muitos quimioterápicos têm ação sobre sarcomas. A doxirrubicina parece ser a droga mais ativa, quando administrada em monoquimioterapia, para leiomiossarcoma, com taxa de resposta de 25%. A cisplatina com ifosfamida demonstrou clara resposta, com taxas de 18% a 42% em pacientes com carcinossarcoma[2]. A adjuvância com quimioterápicos também não aumenta a sobrevida global de pacientes com sarcoma uterino.

Referências

1. Brooks SF, Zham M, Cote T, et al. Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2667 cases of uterine sarcoma 1989-1999. Gynecol Oncol 2004 Apr; 93(1):204-8.
2. Doudy SC, Mariani A, Lurain HR Uterine cancer. In: Berek JS (ed.) Berek & Novak's gynecology. Fifteenth edition. Wolkers Kluwer, Lipincott, William & Wilkins. Phyladelphia. 2012. p. 1251-303.
3. Clement P, Scully RE. Pathology of uterine sarcomas. In: Coppleson M (ed.) Gynecologic oncology: principle and practice. New York. Churchill-Livingston. 1981.
4. Dionigi A, Oliva E, Clement PB, et al. Endometrial stromal nodules and endometrial stromal tumors with limited infiltration: a clinic-pathological study of 50 cases. Am J Surg Pathol 2002 May; 26(5):567-81.
5. Piver MS, Rutledge FN, Copeland L, et al. Uterine endolymphatic stromal myosis: a collaborative study. Obstet Gynecol 1984 Aug; 64(2):173-8.
6. Aubry MC, Myers JL, Colby TV, et al. Endometrial stromal sarcoma metastatic to the lung: a detailed analysis of 16 patients. Am J Surg Pathol 2002 Apr; 26(4):440-9.
7. Dinh TA, Oliva EA, Fuller AF Jr, et al. The treatment of uterine leyomiosarcoma: results from a 10-year experience (1990-1999) at the Massachusetts General Hospital. Gynecol Oncol 2004 Feb; 92(2):648-52.
8. Bell SW, Kempton RJ, Hendrickson MR. Problematic uterine smooth muscle neoplasm: a clinicopathologic study of 213 cases. Am J Sur Pathol 1994 Jun; 18(6):535-58.
9. Inthasorn P, Carter J, Valmadre S, et al. Analysis of clinicopathologic factors of malignant mixed mullerian tumors of the uterine corpus. Int J Gynecol Cancer 2002 Jul-Aug; 12(4):348-53.
10. Filho LB, Gonçalves WJ. Neoplasia invasora do endométrio. In: Gonçalves WJ (ed.) Ginecologia oncológica. Atheneu. São Paulo. 2014. p.132-4.
11. Kanthan R, Senger JL. Uterine carcinosarcomas (malignant mixed müllerian tumours): a review with special emphasis on the controversies in manage-

ment. Obstet Gynecol Int. 2011; 2011 Oct:470795.
12. DiSaia PJ, Castro JR, Rutledge FN. Mixed mesodermal sarcoma of the uterus. AJR Am J Roetgenol 1973 Mar; 117(3):632-6.
13. Dusenbery KE, Potish RA, Argenta PA, et al. On the apparent failure of adjuvant pelvic radiotherapy to improve survival for women with uterine sarcomas confined to the uterus. Am J Clin Oncol 2005; Jun; 28(3):295-300.
14. ACOG – Revisão de 15 de fevereiro de 2016. On line. Acessado em 30 de agosto de 2016.
15. Giuntoli RL 2nd, Metzinger DS, DiMarco CS, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyossarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. Gynecol Oncol 2003 Jun; 89(3(:460-9.
16. Tothmund R, Huebner M, Joachim C, et al. Clinical Characteristics, Surgical Management and Adjuvant Therapy of Patients with Uterine Leiomyosarcoma: 27 Years of Experience. Geburtshlfe Frauenheilkd 2011 Dec; 71:12:1085-9.

35 NEOPLASIA BENIGNA DE OVÁRIO

Frederico José Silva Corrêa

Cistos ovarianos benignos e funcionais são os mais encontrados em mulheres na idade reprodutiva. São ainda a quinta causa de internação hospitalar nos EUA. Videolaparoscopia é a melhor forma de abordagem

35 Neoplasia benigna de ovário

Frederico José Silva Corrêa

O ovário é um órgão com uma estrutura embriológica, histológica e fisiológica muito complexa, capaz de desenvolver mais de 50 tipos de neoplasias primárias, variando de lesões benignas, *borderline* e malignas[1].

A maioria dos tumores ovarianos pode ser alocada em uma das três categorias - tumores epiteliais, tumores do estroma gonadal e tumores de linhagem germinativa - de acordo com a estrutura anatômica da qual se origina[2].

Cistos ovarianos benignos e funcionais são os achados estruturais anormais mais encontrados em mulheres em idade reprodutiva, e são a quinta causa de internação hospitalar nos Estados Unidos[3]. De 80% a 85% dos tumores ovarianos são benignos e dois terços destes ocorrem entre os 22 e os 44 anos de idade[2]. Dados dos Estados Unidos na década de 90 mostraram taxas anuais de hospitalização de 32 a cada 10.000 mulheres em idade reprodutiva, das quais 67% foram submetidas a tratamento cirúrgico[4].

Classificação

Os tumores ovarianos podem ser neoplásicos ou não neoplásicos. A classificação reconhecida pela FIGO inclui tumores neoplásicos benignos, tumores de baixo potencial de malignidade e tumores malignos primários ou secundários (Quadro 1)[2]. Os tumores não neoplásicos podem ser diferenciados em funcionais e não funcionais (Quadro 2)[5].

Quadro 1 - Classificação de tumores neoplásicos de ovário.

I - Tumores de linhagem epitelial	1. Tumores serosos 2. Tumores mucinosos 3. Tumores endometrioides 4. Tumor de células claras 5. Tumor de Brenner 6. Tumores epiteliais mistos 7. Carcinoma indiferenciado 8. Tumores epiteliais não classificados
II - Tumores do estroma gonadal	1. Tumores de células da granulosa - tumor de células - tecoma - fibroma - tumor não classificado 2. Androblastomas 3. Ginandoblastomas 4. Não classificados
III - Tumor de células lipídicas	--------------------

IV - Gonadoblastomas	1. Puro 2. Misto com disgerminoma ou outras formas de tumor de células germinativas
V - Tumor de células germinativas	1. Disgerminoma 2. Tumor do seio endodérmico 3. Carcinoma embrionário 4. Poliembrioma 5. Coriocarcinoma 6. Teratomas - imaturo - maduro (sólido ou cístico) - monodermal e altamente especializado: *struma ovari* e carcinóide 7. Formas mistas
VI - Tumores de partes moles não específico do ovário	---------------------
VII - Tumores não classificados	---------------------
VIII - Tumores metastáticos	---------------------
IX - Condições *tumor-like*	---------------------

Quadro 2 - Classificação de tumores não neoplásicos de ovário.	
I - Tumores funcionais	1. Cistos foliculares 2. Cistos luteínicos 3. Cistos tecaluteínicos 4. Ovários policísticos
II - Tumores não funcionais	1. Endometriomas

CARACTERÍSTICAS

Cistoadenoma seroso

É considerado a neoplasia benigna de ovário freqüente[6]. Caracteriza-se por ser uni ou bilateral e de tamanho variável.

Representa 15% a 20% dos tumores ovarianos. Tem superfície lisa, fina e a parede branca ou azulada. Em geral são uniloculados e com conteúdo fluido seroso, branco ou transparente. Pode apresentar projeções papilares na parede interna ou externa associado a ascite e implantes na superfície peritoneal levando a uma falsa impressão de malignidade[1,5,7].

Cistoadenoma mucinoso

Os tumores mucinosos geralmente atingem grandes tamanhos, são multiloculados e são bilaterais em 10% dos casos. O cistoadenoma mucinoso é revestido por células epiteliais colunares altas que produzem uma substancia gelatinosa, a mucina. O tumor é preenchido por um líquido espesso incolor, esverdeado, amarelado ou amarronzado. Podem-se apresentar preenchidos por papilas nos espaços

císticos, constituindo o cistoadenoma mucinoso papilífero. Este tumor pode levar a um quadro de complicação rara que é o pseudomixoma Peritoneal, com implantes no omento e peritônio levando à produção de mucina, dor abdominal e vômitos[1,5,7,8].

Teratoma benigno

Os teratomas benignos ou cistos dermoides originam-se das células germinativas dos ovários. Possuem, portanto, tecidos derivados dos três folhetos germinativos: mesoderma, endoderma e ectoderma. São os tumores benignos mais frequentes e correspondem a 25% a 40% de todos os tumores ovarianos. Podem estar presentes ao nascimento, mas são mais prevalentes na terceira e quarta décadas de vida. São bilaterais em 10% a 12% dos casos. Os cistos dermoides são habitualmente arredondados, com cápsula espessa, de cor branca acinzentada. A ruptura do cisto e o extravasamento do conteúdo para a cavidade Peritoneal podem causar uma reação Peritoneal acentuada e aderências densas[1,5,6,7,9].

Fibromas

Os fibromas são tumores do tecido conjuntivo do ovário composto por fibroblastos e colágeno. Sua frequência é menor que 5% dos tumores ovarianos. São encontrados em todas as faixas etárias. São bilaterais em 12% dos casos. Estes tumores podem estar associados a ascite e hidrotórax, constituindo a síndrome de Meigs. O hidrotórax é mais comum à direita. A retirada do tumor é seguida habitualmente de remissão imediata do quadro. Em função do peso destes tumores, é comum a ocorrência de torção do pedículo[5,7,10].

Tumor de Brenner

O tumor de Brenner é um tumor sólido e geralmente assintomático. É unilateral na maioria das vezes, sendo bilateral em apenas 5% a 7% dos casos. Está associado a cistoadenoma seroso ou mucinoso em até 30% dos casos. Histologicamente, é caracterizado pela presença de colunas de células escamosas ou em transição, com uma camada central de epitélio colunar. Macroscopicamente, são tumores bem circunscritos, endurecidos, com superfície branca, acinzentada ou amarelada. São tipicamente benignos mas podem se apresentar *borderline* ou malignos[5,7,11].

Tecomas

Os tecomas são tumores derivados do estroma gonadal, histologicamente semelhantes aos fibromas. Têm aparência firme e fibrosa e são essencialmente benignos. Caracterizam-se pela produção de estrogênio e podem levar a sangramento uterino anormal, hiperplasia e câncer de endométrio[5,7,12,13].

Tumores funcionais

Os tumores ou cistos funcionais surgem de estruturas que normalmente fazem parte da fisiologia ovariana, ou seja, do folículo ovariano e do corpo lúteo. Os cistos foliculares são os cistos mais frequentes durante o menacme. Originam-se de folículos

que não se rompem, tornam-se dilatados e acumulam líquido. Geralmente são unilaterais e únicos, de paredes finas com diâmetros variando entre 2,5cm e 10cm[1,2,5,7]. Os cistos luteínicos provêm do corpo lúteo que, ao invés de sofrer processo regular de absorção e cicatrização, passa por uma modificação cística. Têm frequência menor que os cistos foliculares. O exame microscópico da parede destes cistos tem a cor marrom ou amarelada, dependendo do conteúdo das células. Podem evoluir para cisto hemorrágico, em decorrência do grande número de vasos sanguíneos no seu interior, e consequente ruptura com hemoperitônio[1,2,5,7]. Os cistos tecaluteínicos são os menos frequentes dos cistos funcionais. Surgem em decorrência da reação normal dos ovários a altos níveis de gonadotrofinas habitualmente associados a gestação múltipla, gestação molar, coriocarcinoma e indução da ovulação (citrato de clomifeno, gonadotrofinas urinárias, purificadas ou recombinantes e análogos do GnRH). Os cistos tecaluteínicos são bilaterais, podem chegar a 30cm de diâmetro e são multiciísticos[1,2,5,7]. Os ovários policísticos são consequentes a quadro de anovulação crônica, hiperandrogenismo e disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano[1,2,5,7].

Endometriomas

Os endometriomas ou cistos de chocolate foram descritos há quase um século por Sampson[14]. São cistos de endometriose no ovário que acumulam sangue e hemossiderina no seu interior. Podem estar associados a aderências pélvicas ovarianas, dor e infertilidade. Seu tamanho pode variar de pequenos endometriomas de 0,5cm a tumores de 8cm/10cm. Estes cistos foram abordados em outro capítulo específico de endometriose deste livro[5,7].

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das neoplasias benignas de ovário se faz através da anamnese, do exame físico e dos exames complementares. Deve-se ter atenção especial na avaliação dos diagnósticos diferenciais, principalmente em relação às neoplasias malignas de ovário.

Anamnese e exame físico

A identificação da faixa etária das pacientes é muito importante na avaliação e no diagnóstico diferencial das neoplasias ovarianas. Os tumores benignos do ovário são, em geral, assintomáticos em sua fase inicial. Portanto, muitas vezes o diagnóstico é feito através de exames de imagem realizados por outro motivo. Com a evolução dos tumores e consequente aumento de volume, alguns sintomas podem percebidos pelas pacientes, tais como: polaciúria, desconforto pélvico, sensação de peso em hipogástrio, distensão abdominal e obstipação. A dor normalmente é insidiosa, mas pode ser aguda e intensa nos casos de torção do ovário, ruptura ou hemorragia com drenagem de conteúdo para a cavidade abdominal. Irregularidade menstrual pode ocorrer nos casos de tumores funcionantes produtores de hormônios.

O exame físico pode contribuir no diagnóstico dos tumores ova-

rianos. A palpação abdominal pode permitir a identificação de tumores pélvicos ou abdominais de grande volume. O toque vaginal deve ser realizado e favorece a identificação de lesões ovarianas menores que no exame abdominal. É importante, no exame físico, a caracterização do tumor destacando tamanho, superfície, consistência, mobilidade, localização e sinais relacionados, como a dor, a mobilização tumoral e a presença de ascite[1,5,7,15].

EXAMES COMPLEMENTARES

Exames de imagem

Dentre os exames complementares mais importantes estão os de imagem e os marcadores tumorais. A ultrassonografia transvaginal (USGTV) é o exame de escolha imprescindível numa avaliação acurada. Permite a caracterização do tumor nos seus aspectos morfológicos e ajuda no diagnóstico diferencial com outras patologias. Devem ser avaliados o tamanho do tumor, o aspecto do conteúdo - ecogenicidade (sólido, cístico, misto) -, espessura da parede e presença de septos e outras lesões intracísticas[15]. Existem alguns critérios ultrassonográficos de malignidade que devem ser observados sempre na avaliação dos tumores ovarianos (Quadro 3).

Quadro 3 – Características ultrassonográficas de malignidade.
• Espessamento da parede do tumor • Presença de septos grosseiros • Presença de papilas ou vegetações • Áreas sólidas ou ecogenicidade no tumor • Presença de ascite • Bilateralidade

A dopplerfluxometria associada a USG-TV é um método auxiliar no diagnóstico de tumores ovarianos com objetivo de aumentar a acurácia do exame. São avaliados o índice de resistência (IR) e o índice de pulsatilidade (IP).

Alguns estudos demonstram melhor acurácia na diferenciação entre neoplasias ovarianas benignas e malignas quando o doppler é realizado como complemento do exame ultrassonográfico[16,17].

A ressonância nuclear magnética (RNM) é um outro método de imagem auxiliar no diagnóstico das neoplasias ovarianas. Deve ser indicada nos casos em que o diagnóstico ultrassonográfico for indeterminado.

Apesar de a USG-TV ser o método de escolha no diagnóstico destes tumores, apresenta uma capacidade limitada na caracterização dos tecidos. A RNM tem sua principal aplicação na diferenciação dos tecidos e do conteúdo dos tumores tornando possível distinguir tumores de aspecto complexo à USG[5,18,19].

Em 2008 o International Ovarian Tumor Analysis Group (IOTA) definiu cinco regras ”regras simples” para predizer malignidade (regras M) e cinco regras para predizer benignidade (regras B).

Dos 1.233 tumores avaliados, 937 (76%) puderam ser classificados em benignos ou malignos de acordo com estas regras, com sensibilidade e especificidade de 93% e 90%, respectivamente[20].

Quadro 4. Modelo de regras simples para benignidade (B) ou malignidade (M) nos tumors ovarianos[20].	
Regras B	**Regras M**
Cisto unilocular	Tumor sólido irregular
Presença de componentes sólidos cujo maior no diâmetro seja < 7mm no maior	Ascite
Presença de sombra acústica	Pelo menos 4 estruturas papilares
Tumor multilocular, liso, com menos de 100mm de diâmetro máximo	Tumor sólido multilocular irregular com maior diâmetro de pelo menos 100mm
Fluxo sanguíneo não detectável ao doppler	Fluxo sanguíneo intenso

Marcadores tumorais

Vários marcadores tumorais vêm sendo estudados para auxiliar no diagnóstico das neoplasias malignas de ovário[21,22]. Entretanto, ainda não se conseguiu encontrar um marcador ideal com alta sensibilidade e especificidade. Os principais marcadores utilizados no diagnóstico do câncer de ovário são[21,22]:

- CA 125 - É produzido pelos tecidos derivados do epitélio celômico: endométrio, endocérvice, trompas, peritônio, pleura e pericárdio. Apresenta baixa especificidade e deve ser mais valorizado nos casos de pacientes menopausadas. Valores acima de 35u/ml são considerados positivos.
- CA 19.9 - específico para tumores mucinosos. Positivo acima de 40ui/ml.
- Gonadotrofina coriônica - marcador para os coriocarcinomas.
- Alfafetoproteína - marcador para tumores do seio endodérmico e tumores mistos de células germinativas.
- Antígeno carcinoembrionário - marcador para os carcinomas embrionários.
- Testosterona - marcador para tumores de Células de Sertoli-Leydig.
- Estradiol - marcador para tumores de células da granulosa.
- Desidrogenase láctica - marcador para os disgerminomas.

Conduta

A conduta frente aos tumores benignos de ovário pode variar de acordo com as características da paciente (idade, paridade e fatores de risco) e do tumor. Podemos dividir o tratamento em conservador ou cirúrgico.

Tratamento conservador

O tratamento conservador expectante é o mais indicado para os cistos ou tumores funcionais do ovário. Em geral os cistos funcionais apresentam regressão espontânea em intervalo de até três meses. Portanto, em pacientes no menacme com lesões ovarianas compatíveis com cistos funcionais, sem sinais de malignidade, deve-se realizar uma reavaliação em 3 a 6 meses antes de indicar o tratamento cirúrgico. Revisão sistemática realizada pela Biblioteca Cochrane em 2008 mostrou que o uso de pílulas contraceptivas

para o tratamento de cistos funcionais não traz benefício à paciente. Entretanto, esta terapia diminui o risco de recorrências dos cistos[23]. Nas mulheres menopausadas, os cistos funcionais são pouco prováveis, mas admite-se conduta conservadora em cistos simples menores que 3cm com *doppler* e CA-125 normais. Nestes casos o acompanhamento clínico e ultrassonográfico deve ser a cada três meses e, sob qualquer modificação, a conduta será reavaliada[1,5,7].

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico esta indicado nos casos de tumores ovarianos não funcionais (neoplasias) e nos cistos funcionais grandes.

A aspiração dos cistos ovarianos é uma técnica pouco utilizada nos dias atuais e não é recomendada por três motivos: falta de material para estudo histopatológico, risco de disseminação de células malignas para a cavidade Peritoneal e alta taxa de recorrência após a aspiração.

A abordagem cirúrgica das neoplasias ovarianas benignas pode ser feita através da cistectomia, ooforoplastia e ooforectomia. A escolha da técnica utilizada depende das características da paciente e do tumor.

A videolaparoscopia é a cirurgia de escolha para o tratamento cirúrgico dos tumores benignos de ovário. Revisão sistemática recente da Biblioteca Cochrane comparou os resultados do tratamento cirúrgico dos tumores benignos de ovário por laparoscopia e por laparotomia. A revisão concluiu que a laparoscopia foi associada a menor taxa de febre, de infecção urinária, de complicações pós-operatórias, de dor pós-operatória, menor número de dias de internação e menor custo que o da laparotomia[24].

A cistectomia, a ooforoplastia ou a ooforectomia por videolaparoscopia ou laparotomia devem seguir alguns passos importantes[24,25,26,27]:

1. Realização do lavado Peritoneal.
2. Inspeção da cavidade abdominal, a partir da área superior (fígado, diafragma, intestino e peritônio) e observando a presença de lesões suspeitas.
3. Inspeção do tumor - observar se há presença de características de malignidade (Quadro 4).
4. Extração do tumor - na ooforoplastia ou cistectomia, evitar a ruptura do tumor, especialmente nos casos de teratomas ou nos suspeitos de malignidade. Faz-se a incisão da túnica albugínea com energia monopolar ou tesoura no bordo antimesovário, distante dos vasos do hilo e da trompa. Depois o tumor é descolado do leito no córtex ovariano, com dissecção delicada romba ou com hidrodissecção até a retirada completa da lesão. Nos casos de ooforectomia é realizada a ligadura de mobilização do ovário e a ligadura do ligamento infundíbulo pélvico com cauterização bipolar, monopolar ou bisturi ultrassônico. A partir deste ponto pode-se usar o *endoloop* ou as outras fontes de energia para retirada completa do ovário. No caso de ruptura de tumor, a cavidade abdominal deve ser lavada exaustivamente com solução fisiológica.

Nas lesões em que se descobriu malignidade na congelação, a cirurgia definitiva deve ser realizada de imediato ou em até sete dias, para que

não ocorra mudança no prognóstico.

5. Colocação do tumor em bolsa de proteção (*endobag*), evitando o contato do tumor com a parede na retirada da cavidade abdominal.

6. Biópsia de congelação - em caso de malignidade, a cirurgia deve ser convertida para laparotomia e a cirurgia adequada para neoplasia maligna de ovário.

7. Hemostasia do ovário (na ooforoplastia ou cistectomia) - pode ser feita com cauterização bipolar. Em tumores ou cistos muito grandes, pode-se realizar a aproximação das bordas do ovário com sutura.

A videolaparoscopia é a melhor forma de abordar os tumores benignos, desde que realizada com avaliação pré-operatória adequada para afastar o risco de malignidade, com os instrumentos e equipamentos necessários ao procedimento, e que seja desejo da paciente. Caso contrário, a laparotomia deve ser realizada, mas mantendo-se os mesmos passos e preocupações descritas para abordagem desses tumores[23,24,25,26,27].

Quadro 5 - Características intraoperatórias sugestivas de malignidade.
• Implantes peritoneais
• Áreas de hemorragia e necrose
• Aderências a outros órgãos
• Ascite
• Ruptura da cápsula
• Excrescências na cápsula
• Áreas sólidas
• Bilateralidade

Referências

1. Hillard PJA. Benign Diseases of the female reproductive Tract. In: Jonathan S. Berek. Berek & Novak's Gynecology. 14th ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2007;431-504.
2. Chen VW, Ruiz B, Killeen JL, Coté TR, Wu XC, Correa CN. Pathology and classification of ovarian tumors. Cancer. 2003 May 15;97(10 Suppl):2631-42.
3. Westhoff CL, Clark CJG. Benign ovarian cysts in England and Wales and in the United States. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 1992;99:329-32.
4. Velebil P, Wingo PA, Xia Z, Wilcox LS, Peterson HB. Rate of hospitalization for gynaecologic disorders among reproductive-age women in the United States. Obstetrics and Gynecology 1995;86:764-76.
5. Erthal MC, Linhares LR, Maçana E. Tumores benignos de ovário. In: Cláudio Peixoto Crispi. Tratado de videoendoscopia ginecológica: videolaparoscopia, vídeo-histeroscopia e uroginecologia. São Paulo. Atheneu. 2003;427-441.
6. Koonings PP, Campbell K, Mishell DR Jr, Grimes DA. Relative frequency of primary ovarian neoplasms: a 10-year review. Obstet Gynecol. 1989 Dec;74(6):921-6.

7. Salum R. Doenças Benignas dos Ovários. In: Halbe, Hans Wolfgang. Tratado de Ginecologia. 2nd Ed. São Paulo. Roca. 1995;103-116.
8. Hulka JF, Parker WH, Surrey MW, Phillips JM. Management of ovarian masses. AAGL 1990 survey. J Reprod Med. 1992 Jul;37(7):599-602.
9. Kim MJ, Kim NY, Lee DY, Yoon BK, Choi D. Characteristics of ovarian teratoma: age-focused retrospective analysis of 580 cases. Am J Obstet Gynecol. 2011 Feb 23. [Epub ahead of print].
10. Chechia A, Attia L, Temime RB, Makhlouf T, Koubaa A. Incidence, clinical analysis, and management of ovarian fibromas and fibrothecomas. Am J Obstet Gynecol. 2008 Nov;199(5):473.e1-4. Epub 2008 May 23.
11. Borah T, Mahanta RK, Bora BD, Saikia S. Brenner tumor of ovary: An incidental finding. J Midlife Health. 2011 Jan;2(1):40-1.
12. Nocito AL, Sarancone S, Bacchi C, Tellez T. Ovarian thecoma: clinicopathological analysis of 50 cases. Ann Diagn Pathol. 2008 Feb;12(1):12-6. Epub 2007 Oct 3.
13. Shanbhogue AK, Shanbhogue DK, Prasad SR, Surabhi VR, Fasih N, Menias CO. Clinical syndromes associated with ovarian neoplasms: a comprehensive review. Radiographics. 2010 Jul-Aug;30(4):903-19.
14. Sampson JA. Perforating hemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary. Their importance and especially their relation to pelvic adenomas of endometrial type (“adenomyoma” of the uterus, rectovaginal septum, sigmoid, etc.). Arch Surg 1921;3:245–323.
15. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of adnexal masses. Obstet Gynecol. 2007;110(1):201-214.
16. Twickler DM, Moschos E. Ultrasound and assessment of ovarian cancer risk. AJR Am J Roentgenol. 2010 Feb;194(2):322-9.
17. Alcazar JL, Royo P, Jurado M, Mínguez JA, García-Manero M, Laparte C, Galván R, López-García G. Triage for surgical management of ovarian tumors in asymptomatic women: assessment of an ultrasound-based scoring system. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008 Aug;32(2):220-5.
18. Bazot M, Daraí E, Nassar-Slaba J, Lafont C, Thomassin-Naggara I. Value of magnetic resonance imaging for the diagnosis of ovarian tumors: a review. J Comput Assist Tomogr. 2008 Sep-Oct;32(5):712-23.
19. Heilbrun ME, Olpin J, Shaaban A. Imaging of benign adnexal masses: characteristic presentations on ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging. Clin Obstet Gynecol. 2009 Mar;52(1):21-39.
20. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2008;31(6):681-690.
21. Nakae M, Iwamoto I, Fujino T et al., “Preoperative plasma osteopontin level as a biomarker complementary to carbohydrate antigen 125 in predicting ovarian cancer,” Journal of Obstetrics and Gynaecology Research 2006;32(3): 309–14.

22. Rein BJ, Gupta S, Dada R, Safi J, Michener C, Agarwal A.Potential markers for detection and monitoring of ovarian cancer. J Oncol. 2011;2011:475983. Epub 2011 Apr 11.

23. Grimes David A, Jones LaShawn B., Lopez Laureen M, Schulz Kenneth F. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 08, Art. No. CD006134. DOI: 10.1002/14651858.CD006134.pub4.

24. Medeiros Lídia RF, Rosa Daniela D, Bozzetti Mary C, Fachel Jandyra MG, Furness Susan, Garry Ray, Rosa Maria INES, Stein Airton T. Laparoscopy versus laparotomy for benign ovarian tumour. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 08, Art. No. CD004751. DOI: 10.1002/14651858.CD004751.pub3.

25. Canis M, Mage G, Wattiez A, Pouly JK, Sonteara SS, Bruhat MA. A simple management program for adnexal masses. Gynecology and Obstetrics 2000;77:563-5.

26. Canis M, Mage G, Pouly JL, Wattiez A, Manhes H, Bruhat MA. Laparoscopic diagnosis of adnexal cysts masses: a 12-year experience with long-term follow-up. Obstetrics and Gynecology 1994;83:707-12.

27.Walsh TM, Gomez M, Kho KA, Minimally Invasive Adnexal Mass Extraction Considerations and Techniques, The Journal of Minimally Invasive Gynecology (2017), doi: 10.1016/j.jmig.2016.11.010.



CÂNCER DE OVÁRIO

Walquíria Quida Salles Pereira Primo
Guttenberg Rodrigues Pereira Primo

No mundo, é o sétimo em incidência, e o risco de desenvolvê-lo aumenta após os 40 anos. É um grande desafio cirúrgico e requer tratamentos complexos, além de energia física e psicológica da paciente

36 Câncer de ovário

Walquíria Quida Salles Pereira Primo
Guttenberg Rodrigues Pereira Primo

"De todas as doenças ginecológicas, os tumores dos anexos representam o mais difícil de todos os problemas diagnósticos e oferecem a menor recompensa pelo máximo esforço terapêutico. Os mais frequentes são os de origem fisiológica: produzem sintomas agudos e recebem o mais radical dos tratamentos. Em contraste, os tumores malignos do ovário são os mais letais de todos os tumores ginecológicos e geralmente permanecem silenciosos até que sejam intratáveis".

Richard F. Mattingly.

Introdução

O tumor ovariano é responsável por 5% a 10% das cirurgias realizadas em mulheres nos Estados Unidos. Dessas pacientes 13% a 21% têm neoplasia maligna do ovário, responsável por 47% dos óbitos por câncer ginecológico. O risco para se desenvolver câncer do ovário aumenta após 40 anos e 50% dos casos acometem pacientes acima de 65 anos.

O câncer de ovário é o sétimo em incidência no mundo, entre a população feminina, e a quarta causa de óbito nas mulheres norte-americanas, ou seja, uma mulher a cada 45 minutos morre por essa neoplasia nos Estados Unidos, onde se estimam para 2017 até 22.400 casos novos e 14.080 óbitos por câncer de ovário[1].

Os fatores de risco mais importantes são: história familiar de parente de primeiro grau de câncer do ovário; história pessoal de câncer endometrial, cólon ou mama; história reprodutiva como menarca precoce e menopausa tardia, e o uso de drogas para o tratamento da esterilidade, especialmente quando não resulta em gravidez. Alguns estudos mostram um risco discretamente aumentado em pacientes que fazem uso desses medicamentos por tempo prolongado, porém essa observação não está totalmente esclarecida [2]. Ainda referente a medicamentos, o estudo de Lacey et al. (2002) mostrou que usuárias de terapia hormonal estrogênica após a menopausa, por mais de 10 anos, apresentam risco aumentado em duas vezes de desenvolverem câncer de ovário [3].

A patogênese do carcinoma ovariano não está clara. Há várias teorias propostas para explicar a epidemiologia do câncer de ovário: a ovulação incessante, a elevação persistente das gonadotrofinas, os fatores associados com o aumento dos estímulos androgênios e a contaminação pélvica.

O câncer de ovário hereditário corresponde a 5% dos cânceres ovarianos. E está relacionado à mutação dos genes BRCA-1, localizado no cromossomo 17, e BRCA-2, localizado no cromossomo 13. Apesar de serem considerados os maiores responsáveis pelo câncer ovariano hereditário acre-

dita-se que exista mutação de outros genes ainda não descobertos[2].

Concernente ao tipo histológico, 90% dos tumores ovarianos malignos são de origem epitelial e aproximadamente 75% a 80% dos cânceres epiteliais são serosos. Menos comuns são os tumores mucinosos (10%) e endometrioides (10%). Enfim, devido à frequência desse grupo de tumor, a maioria das pesquisas se centraliza na sua abordagem.

Quanto ao estadiamento, 70% a 80% dos adenocarcinomas epiteliais são diagnosticados em fase avançada, ou seja, estádio clínico III e IV da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO). Isso ocorre devido à localização do ovário na pelve profunda, o que dificulta o diagnóstico precoce do câncer ovariano, e por estar em contato com o peritônio é facilitada a disseminação dessa neoplasia na forma típica de implantes.

Além de suas características topográficas, não existe um exame para rastreio, como é a colpocitologia oncótica em relação ao câncer do colo do útero. E os sintomas são inespecíficos na fase inicial da doença[2]. Referente à sobrevida, quando considerada em cinco anos para a doença avançada é de 5% a 20%. E quando se consideram todos os estádios é de 52% [4].

Atualmente, pressupõem-se pelo menos duas vias moleculares que levam ao desenvolvimento do câncer ovariano, com comportamentos biológicos diferentes. O tipo I (baixo grau) corresponde ao tumor que surge das células epiteliais e inclusões mullerianas (invaginação da superfície epitelial durante o processo de reparação da ovulação).

São os carcinomas serosos de baixo grau, endometrioides, de células claras, mucinosos, de células transicionais e de Brenner. E os do tipo II (alto grau), altamente agressivos, evoluem rapidamente e são habitualmente diagnosticados em estádios avançados. Compostos por carcinoma seroso de alto grau, tumores epiteliais mistos (carcinossarcomas), indiferenciados e outros. Exibem mutações do p53 em mais de 80% dos casos.[5]. Acredita-se que o carcinoma seroso de alto grau de ovário seja originado da trompa de falópio, mais especificamente das fímbrias, não do próprio ovário [2,6]

Classificação histológica das neoplasias do ovário – OMS

I – Tumores epiteliais-estromais malignos e de baixo potencial de malignidade.
- Tumores serosos;
- Tumores mucinosos, tipo endocervical, intestinal e misto;
- Tumores endometrioides;
- Tumores de células claras;
- Tumores de Brenner;
- Carcinoma de células transicionais;
- Indiferenciado; e
- Não classificável.

II – Tumor de células germinativas.
- Disgerminoma;
- Tumor do saco vitelino (tumor do seio endodérmico);
- Carcinoma embrionário;
- Poliembrioma;
- Coriocarcinoma;
- Teratomas:
  1. Imaturo;
  2. Maduro:
     - Sólido;
     - Cístico (cisto dermoide);

3. Monodérmico:
- Struma *ovarii*:
- Tumor carcinoide:
- Struma carcinoide;
- Tumor carcinoide mucinoso;
- Tumores neuroectodérmicos (especificar tipo);
- Tumores sebáceos;
- Outros.

III - Tumores dos cordões sexuais - estroma.

Tumores das células da granulosa;
Tumor do grupo tecoma-fibroma;
Tumor de células de Leydig; androblastomas;
Tumor de cordões sexuais com túbulos anulares;
Ginandroblastoma;
Tumor de células esteroidicas (lipídicas).

IV – Outros tumores.

Gonadoblastoma;
Doença trofoblástica gestacional;
Tumores de partes moles não específicos do ovário;
Leucemias e linfomas;
Tumores não classificados;
Tumores secundários (metastáticos); pseudotumores.

DIAGNÓSTICO

- Unilocular: sem septos e formações papilares, 0,3% são malignos;
- Unilocular sólido: formações papilares com partes sólidas em um tumor unilocular, 2% são malignos;
- Multilocular sólido: partes sólidas com formações papilares em tumor multilocular, 73% são malignos;
- Sólido: mais de 80% do tumor com áreas sólidas, 40% são malignos.

Com o propósito de melhorar a acurácia diagnóstica dos tumores ovarianos, no sentido de se fazer diagnóstico diferencial entre benigno e maligno, e fazer diagnóstico precoce de câncer de ovário, foram desenvolvidos alguns sistemas de escore, com a associação de métodos, como o Índice de Risco de malignidade (IRM), que analisa o status menopausal, as características ultrassonográficas do tumor e o CA-125[11,12] (Tabela 1). Uma meta-nálise com 116 estudos, considerando o IRM acima de 200, mostrou sensibilidade de 78% e especificidade de 87%[13].

Tabela 1. Indíce de Risco de Malignidade.

Características do tumor	IRM 1 (Jacob, 1990)	IRM 2 (Tingulstad , 1996)
Características ultrassonográficas Cisto multilocular Áreas sólidas Bilateralidade Ascite Metástase intra-abdominal	**0= sem anormalidades** **1= uma anormalidade** **3= duas ou mais anormalidades**	**0= sem anormalidades** **1= uma anormalidade** **4= duas ou mais normalidades**
Pré-menopausa	1	1
Pós-menopausa	3	4
CA-125	U/ml	U/ml
IRM = escore ultrassonográfico x escore menopausal x CA-125. Acima de 200: risco de câncer de ovário		

Estadiamento clínico-cirúrgico – FIGO, 1988, Rio de Janeiro

Estádio I - Tumor limitado a um ou ambos os ovários.

Estádio Ia - Tumor limitado a um ovário, sem ascite, com a cápsula íntegra e sem tumor na superfície externa.

Estádio Ib - Tumor limitado aos dois ovários, sem ascite, com cápsula íntegra e sem tumor na superfície externa.

Estádio Ic - Tumor nos estádios Ia ou Ib, com cápsula rota ou com tumor na superfície ou com ascite contendo células malignas ou lavado peritoneal positivo.

Estádio II - Tumor envolvendo um ou ambos os ovários, com extensão pélvica.

Estádio IIa - Extensão ou metástases ao útero e/ou trompas.

Estádio IIb - Extensão para outros tecidos pélvicos.

Estádio IIc - Tumor nos Estádios IIa ou IIb com cápsula rota ou com tumor na superfície ou com ascite contendo células malignas ou lavado peritoneal positivo.

Estádio III - Tumor envolvendo um ou ambos os ovários com implantes peritoneais além da pelve verdadeira e/ou gânglios retroperitoneais ou inguinais positivos. A ocorrência de metástases na superfície hepática mantém este estadiamento. Considerar também os tumores limitados à pelve, mas com extensão ao intestino delgado ou omento.

Estádio IIIa - Tumor macroscopicamente limitado à pelve verdadeira com gânglios negativos, mas com disseminação Peritoneal comprovada histologicamente.

Estádio IIIb - Tumor em um ou ambos os ovários apresentando implantes peritoniais menores que 2cm e gânglios negativos.

Estádio IIIc - Implantes peritoneais maiores que 2 cm e/ou linfonodos retroperitoneais ou inguinais positivos.

Estádio IV - Tumor envolvendo um ou ambos os ovários com metástases à distância. Havendo derrame pleural, deve haver células malignas. Metástases parenquimatosas hepáticas correspondem ao estádio IV.

Em 2014 foi publicado pela FIGO um novo estadiamento que reuniu os cânceres de ovário, trompas uterinas e do peritônio, porque são manuseados da mesma maneira. Além de se acreditar que o carcinoma epitelial seroso de alto grau do ovário, o carcinoma da trompa de Falópio e o carcinoma do peritônio sejam a mesma doença.

O novo estadiamento FIGO (2014) demostrou ser superior ao estadiamento anterior (1988) por discriminar resultados de sobrevida: quando ocorre ruptura do tumor durante a cirurgia da situação de cápsula rota antes da cirurgia ou presença de tumor na superfície ovariana ou da tuba de Falópio; quando há metástases em linfonodos retroperitoniais sem envolvimento peritoneal extrapélvico ou na presença de metástase à distância para linfonodos supraclaviculares [14,15].

Estadiamento clínico-cirúrgico – FIGO, 2014

I - Tumor confinado aos ovários ou trompas de Falópio.

IA - Tumor limitado a um ovário (cápsula intacta) ou Trompas de Falópio, ausência de tumor na superfície ovariana ou da tuba de Falópio. Sem

células malignas na ascite ou no lavado Peritoneal.

IB - Tumor limitado a ambos os ovários (cápsulas intactas) ou Trompas de Falópio. Ausência de tumor na superfície ovariana ou das Trompas de Falópio. Sem células malignas na ascite ou no lavado Peritoneal.

IC - Tumor limitado a um ou ambos os ovários ou Trompas de Falópio, com qualquer dos seguintes:

IC1 - Extravasamento cirúrgico intraoperatório.

IC2 - Ruptura da cápsula antes da cirurgia ou presença de tumor na superfície ovariana ou da tuba de Falópio.

IC3 - Células malignas na ascite ou no lavado Peritoneal.

II - Tumor envolve um ou ambos os ovários ou Trompas de Falópio com extensão pélvica (restrito à bacia) ou câncer de peritônio.

IIA - Extensão e/ou implantes tumorais no útero e/ou nas Trompas de Falópio e/ou ovários.

IIB - Extensão para outros tecidos pélvicos intraperitoniais.

III - Tumor envolve um ou ambos os ovários, ou Trompas de Falópio, ou o câncer é primário de peritônio, com confirmação citológica ou histológica de disseminação para o peritônio extrapélvico e/ou metástase para linfonodos retroperitoneais.

IIIA - Metástases para os linfonodos retroperitoneais com ou sem envolvimento Peritoneal microscópico além da pelve.

IIIA1 - Apenas linfonodos retroperitoneais positivos (comprovação citológica ou histológica).

IIIA1(i) - Metástases ≤ 10 mm no maior diâmetro (dimensão do tumor, não do linfonodo).

IIIA1(ii) - Metástases > 10 mm no maior diâmetro.

IIIA2 - Envolvimento Peritoneal microscópico extrapélvico (acima da bacia) com ou sem linfonodos retroperitoneais positivos.

IIIB - Metástases peritoniais macroscópicas extrapélvicas ≤ 2 cm no maior diâmetro, com ou sem metástases para os linfonodos retroperitoneais. Inclui extensão para cápsula hepática ou esplênica.

IIIC - Metástases peritoneais macroscópicas extrapélvicas > 2 cm no maior diâmetro, com ou sem metástases para linfonodos retroperitoneais. Inclui extensão para cápsula hepática ou esplênica. (Nota 1)

IV - Metástases à distância excluindo-se metástases peritoniais

IVA - Derrame pleural com citologia positiva.

IVB - Metástases para órgãos extra-abdominais (inclusive linfonodos inguinais e linfonodos fora da cavidade abdominal). Nota 2

Nota 1: extensão tumoral para a cápsula hepática ou esplênica sem envolver o parênquima destes órgãos.

Nota 2: metástases parenquimatosas são estádio IVB.

TRATAMENTO

A análise pré-operatória acurada das características de um tumor ovariano é fundamental para definição cirúrgica, ou seja, do tipo e da via de acesso a ser utilizada.

O tratamento do câncer de ovário depende da idade da paciente, da história reprodutiva, do tipo histológico do tumor e do estadiamento. A abordagem será descrita separada-

mente na infância, na menacme e na pós-menopausa[4,7].

TUMOR OVARIANO NA INFÂNCIA

As neoplasias ovarianas são responsáveis por 1% de todos os tumores da infância, e 10% a 35% são malignas.

A maioria é benigna, sendo o teratoma cístico maduro (cisto dermoide) o mais encontrado. Os tumores de células germinativas constituem 60% dos tumores primários em pacientes com menos de 20 anos, em comparação com os 10% a 15% desses tumores em mulheres adultas.

As neoplasias epiteliais são raras. Em meninas com menos de nove anos, 80% das massas ovarianas são malignas e geralmente são tumores de células germinativas.

O disgerminoma é o tumor maligno de célula germinativa mais comum na infância, seguido pelo tumor do seio endodérmico. Os tumores de células germinativas apresentam baixo índice de bilateralidade.

Quando maligno, está indicada cirurgia conservadora ou minimamente invasiva em pacientes jovens ansiosas em preservar a fertilidade.

A taxa de remissão com a quimioterapia atinge cerca de 90%, o que justifica manter a função endócrina e reprodutiva dessas pacientes[4].

TUMOR OVARIANO NA MENACME

Em pacientes com menos de 45 anos encontram-se menos de um tumor maligno para 15 pacientes.

Nas mulheres com menos de 30 anos e com tumor pélvico se observam 10% de neoplasia com baixo potencial de malignidade, 10% de tumor maligno e cerca de 30% de teratoma cístico maduro. Os endometriomas ocorrem em 25% das pacientes de 30 a 50 anos.

Os demais tumores ovarianos são cistoadenomas serosos ou mucinosos ou cistos funcionais.

A Figura 1 mostra a conduta no tumor ovariano na menacme [4].

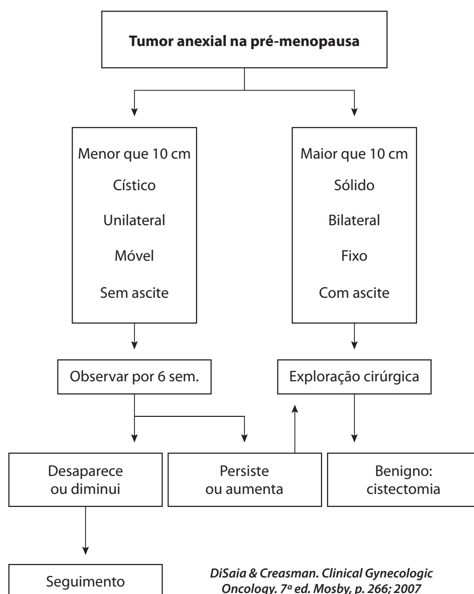


Figura 1
Conduta no tumor ovariano na menacme

Em relação aos tumores de baixo potencial de malignidade (Figura 2) correspondem a 15% dos tumores malignos epiteliais, 75% são diagnosticados nos estádio clínico I, em mulheres com idade média de 40 anos e tem uma sobrevida em 20 anos, em todos os estádios clínicos, de 89% a 97%.

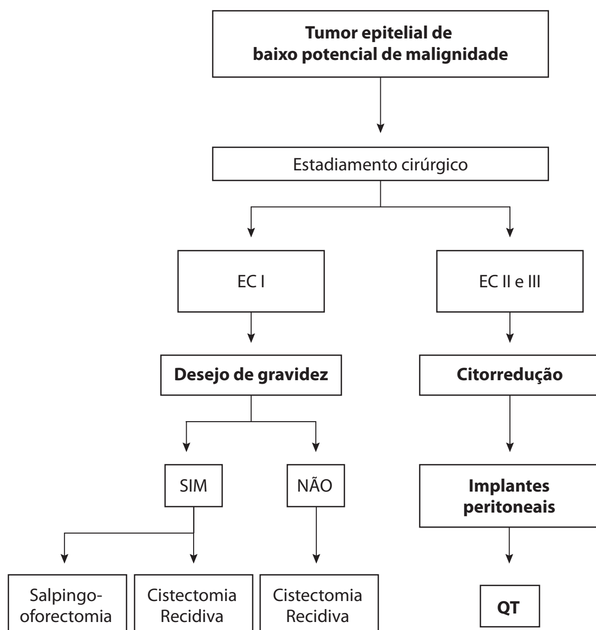


Figura 2
Tumor de baixo potencial de malignidade.

TUMOR OVARIANO NA PÓS-MENOPAUSA

O tamanho do ovário na pós-menopausa é 1,5 x 1 x 1,5 cm, portanto não palpável ao exame ginecológico. Quando palpável convém que seja investigado.

Na presença de cisto simples, assintomático, unilateral, menor que 5 cm e CA-125 normal, a conduta é o seguimento com exame ultrassonográfico. Todas as outras situações requerem avaliação cirúrgica. A cirurgia é o principal e indispensável recurso utilizado no tratamento e para o estadiamento do câncer ovariano.

A abordagem cirúrgica na suspeita de malignidade deve seguir os seguintes princípios: incisão mediana; citologia do lavado peritoneal ou do líquido ascítico; avaliação completa da cavidade; retirada do tumor; histerectomia total abdominal, salpingooforectomia bilateral, omentectomia, linfadenectomia pélvica e para-aórtica e a cirurgia de citorredução, quando não for possível a realização da cirurgia básica.

A cirurgia de citorredução tem a finalidade de reduzir o tamanho do tumor tanto quanto possível e, consequentemente, interromper o curso da doença; restaurar função gastrintestinal e remover áreas necróticas do tumor. Quanto menor o tamanho do tumor residual melhor será o efeito da quimioterapia[4].

CONCLUSÃO

A história natural do câncer do ovário não é bem conhecida, ocasionando mais uma dificuldade na sua identificação. É o tumor ginecológico com maior coeficiente de letalidade, portanto o seu diagnóstico precoce ainda constitui um grande desafio.

A falta de especificidade dos sintomas iniciais, assim como a não existência de um método de rastreio para o diagnóstico precoce, dificulta o diagnóstico na fase inicial da doença. A sensibilidade e a especificidade da ultrassonografia e dos marcadores tumorais em mulheres assintomáticas são incertas e requerem mais estudos [16,17]. Cerca de 7% dos tumores ovarianos que são considerados apropriados para a remoção cirúrgica não são classificados como benignos ou malignos por ultrassonografistas experientes[17]. Os resultados preliminares de prevalência de um estudo com cerca de 200.000 mulheres mostra diagnóstico precoce de câncer ovariano em 40% das pesquisadas, utilizando associação de métodos diagnósticos. No entanto, o estudo aguarda conclusão.[18]

Enfim, o câncer de ovário representa um grande desafio cirúrgico, requer tratamentos complexos e demanda energia física e psicológica da paciente.

Ainda não se tem uma resposta quanto ao verdadeiro impacto do rastreamento populacional sobre a morbidade e mortalidade decorrentes do câncer de ovário[19]. Como perspectivas futuras, existem algumas possibilidades: expressão gênica, proteômica e definição padrão de biomarcadores séricos[20].

Referências

1. Cancer Facts and Figures 2017. Disponível em: www.cancer.org .Acessado em 08 de fevereiro de 2017.
2. Berek JS, Hacher NE, Gynecologic Oncology. 6ª ed. Plyladelphia: Walters Kluwer; 2015. p. 443-531.
3. Lacey JVJr, Mink PJ, Lubin JH, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. JAMA. 2002; 288(3):334-341.
4. DiSaia PJ, Creasman WT. Clinical Gynecologic Oncology. 8ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. P. 313-367.
5. Kurman RJ, Shih IeM. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer—Shifting the paradigm. Human Pathology. 42, 918–931; 2011.
6. King SM, Hilliard TS, Wu LY, Jaffe R, Fazleabas AT, Burdette JE. The impact of ovulation on fallopian tube epithelial cells: evaluating three hypotheses connecting ovulation and serous ovarian cancer. Endocr Relat Cancer 2011 Aug 3. [Epub ahead of print].
7. Hoskins WJ, Perez CA, Young RC. Principles Practice of Gynecology Oncology. 3ªed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. P. 1268.
8. Goff B, Mandel L, Drescher C, et al. Development of an Ovarian Cancer

Symptom Index: Possibilities for Earlier Detection. Cancer. 109:221-7; 2007.
9. Lurie G, Thompson PJ, McDuffie KE, Carney ME, Goodman MT. Prediagnostic symptoms of ovarian carcinoma: a case-control study. Gynecol Oncol, 114(2): 231-6; 2009 Aug.
10. Timmerman D, Veldman J. IOTA: an international prospective study on the pre-operative characterisation of ovarian tumours based on predictive computer modelsASUM Ultrasound Bulletin. 11 (4): 18–19; 2008 Nov.
11. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. Br J Obstet Gynaecol. 1990 Oct;97(10):922–929.
12. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Onsrud M, Kiserud T, Halvorsen T, et al. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA 125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses. Br J Obstet Gynaecol 1996;103:826–31.
13. Geomini P, Kruitwagen R, Bremer GL, Cnossen J, Mol BW. The accuracy of risk scores in predicting ovarian malignancy: a systematic review. Obstet Gynecol. 113(1):384-94; 2009
14. Suh DH, Kim TH, Kim JW, et al. Improvements to the FIGO staging for ovarian cancer: reconsideration of lymphatic spread and intraoperativetumor rupture. J Gynecol Oncol. 2013 Oct;24(4):352-8. doi: 10.3802/jgo.2013.24.4.352. Epub 2013 Oct 2.
15. Mutch DG, Prat J. 2014 FIGO staging for ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. Gynecology Oncology. 133(3):401-404; 2014.
16. Gershenson DM, McGuire WP. Ovarian Cancer, controversies in management. New York: Churchill-Livingstone; 1998. P 463.
17. Valentin L, Ameye L, Savelli L, et al. Adnexal masses difficult to classify as benign or malignant using subjective assessment of gray scale and Doppler ultrasound findings: logistic regression models do not help. Ultrasound Obstet Gynecol 2011 Apr 26. [Epub ahead of print].
18. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). Lancet Oncol. 10: 327–40; 2009.
19. Kobayashi H, Yamada Y, Sado T et al. A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan. Int J Gynecol Cancer. 18(3):414-420; 2008.
20. Visintin I, Feng Z, Longton G, et al. Diagnostic markers for early detection of ovarian cancer. Clin Cancer Res. 14(4): 1065-72, 2008 Feb 15.

37 TUMORES BENIGNOS DA MAMA

Maria Aparecida de Queiroz Freitas Pereira
Selma Silva Araújo

Alterações patológicas que não aumentam o risco de desenvolvimento de câncer e lesões que conferem um discreto aumento do risco ocorrem em diferentes fases da vida das mulheres e podem incluir mastalgia

37 Tumores benignos da mama

Maria Aparecida de Queiroz Freitas Pereira
Selma Silva Araújo

Doenças benignas da mama incluem todas as condições não malignas da mama, incluindo tumores benignos, dor mamária, mastite, descarga papilar e outras. Os tumores benignos incluem alterações patológicas que não aumentam o risco de desenvolvimento de câncer, lesões que conferem um discreto aumento do risco e lesões que estão associadas com o aumento significativo para o desenvolvimento do câncer.

ALTERAÇÕES FUNCIONAIS BENIGNAS DA MAMA (AFBN)

Desde 1994 a Sociedade Brasileira de Mastologia recomendou o termo de alterações funcionais benignas da mama no lugar de displasia mamária, mastopatia fibrocística ou fibromicrocística.

São alterações benignas funcionais que ocorrem em diferentes fases da vida da mulher. Manifestam-se por mastalgia, adensamentos e presença de micro-macrocistos. Podem ou não estar associados[1].

Mastodínea

Também chamada de dor mamária ou mastalgia. A prevalência é de 60 a 70% das mulheres. É a principal queixa nos ambulatórios de mastologia. Preocupa a paciente, porque é desconfortável e existe o medo de câncer.

Não caracteriza uma doença, mas sim um sintoma.

Podem ser classificadas em mastalgia cíclica, mastalgia acíclica e não mamária.

Mastalgia cíclica

Ocorre na segunda fase do ciclo. A intensidade vai de leve a severa, chegando a interferir na sua qualidade de vida. Costuma ser bilateral e acometer mais frequentemente os quadrantes superolaterais (maior quantidade de tecido mamário).

Mastalgia acíclica

Não está relacionada com o ciclo menstrual, podendo ser contínua ou intermitente. A dor tende a ser mais localizada. Ocorre mais na pós-menopausa. As causas mais comuns são: ectasia ductal, necrose gordurosa e adenose esclerosante.

Não mamária

A dor é referida na mama mas não é da mama. Normalmente é unilateral.

As causas mais frequentes são as nevralgia intercostal e dor muscular submamária. Também podem ser referidas na Síndrome de Tietze, angina, colelitíase e espôndilo artrose vertebral. O tratamento é com analgésico e anti-inflamatório.

O diagnóstico das mastalgias deve ser feito com uma anamnese, exame físico detalhado, mamografia e ecografia quando indicados, com o

objetivo de excluir malignidade. É importante definir se a dor é mamária ou extra-mamária e se mamária, cíclica ou acíclica.

A orientação é muito importante e deve-se evitar medicar. Orientações gerais incluem evitar cafeína, xantinas, metilxantinas, manter peso ideal, diminuir ingesta de sal e incentivar exercícios físicos.

Nos casos de mastalgia moderada-severa que não respondem às orientações acima e com menos de 6 meses de duração, prescreve-se: ácido gamalinolênico 240 mg/dia, que é o equivalente a 3 gr de óleo de prímula fracionado 3 vezes ao dia. Os anti-inflamatórios não esteroides tópicos mostraram-se efetivos tanto na mastalgia cíclica quanto na não cíclica, 3 vezes ao dia por 6 meses. Uso de Tamoxifeno, Danazol, Bromocriptina, Lisuride, Análogos do GnRH, só em situações muito especiais.

Cistos

São frequentes na perimenopausa. O tamanho é variado de mm a volumosos. Podem surgir de modo abrupto, ocasionando dor pela distensão dos tecidos vizinhos, e trazer medo e preocupação. Só devem ser abordados quando volumosos, apresentarem conteúdo sólido ou líquido aspirado sanguinolento (descartando acidente de punção).

Quando puncionados, a cor varia de amarelo-esverdeado claro a escuro.

Devem-se obrigatoriamente enviar para estudo citológico os líquidos sanguinolentos ou serossanguinolentos. O diagnóstico diferencial deve ser feito com fibroadenoma e tumores intracísticos. O método diagnóstico de eleição é o ultrassom mamário.

Adensamento

Manifestam-se como uma área de endurecimento localizado que pode ou não ser dolorosa. Frequentemente ocasiona dificuldade de diagnóstico. São achados físicos bidimensionais, que podem simular um câncer, especialmente o carcinoma lobular. Pode ser uni ou bilateral. Ocorre com mais frequência nos quadrantes supero externos. A mamografia está indicada nas pacientes acima de 40 anos. Excluindo lesão tumoral, a conduta é expectante.

Derrame capilar

Não é uma enfermidade, mas sim um sinal que pode ocorrer em diversas situações. Abrange de 7 a 10 de todas as queixas mamárias.

Constitui-se de saída de secreção pela papila fora do período gravídico-puerperal e lactação. Pode ser classificado em fisiológicos, patológicos, galactorreia e pseudos derrames [2].

Somente deverão ser valorizados os derrames espontâneos, unilaterais, persistentes, sanguinolentos e água de rocha.

No menacme, 50% das mulheres apresentam algum tipo de descarga a expressão sem patologia associada [3]. A saída de leite fora da gravidez e lactação é chamada de galactorreia.

Sua principal causa é farmacológica, mas também pode ser idiopática ou causada por adenomas hipofisários [4].

O derrame papilar pode estar as-

sociado a nódulo palpável ou impalpável.

Quando o derrame é sanguinolento ou água de rocha e está associado a tumor palpável, aumenta a chance de malignidade.

O diagnóstico inclui uma anamnese bem minuciosa (uso de drogas, se derrame espontâneo, unilateral, persistente, e a cor do derrame).

O exame físico cuidadoso das mamas aponta o local do derrame, identificando o ponto de gatilho (local onde a pressão provoca a saída do líquido). Os derrames sanguinolentos e água de rocha devem ser submetidos a estudo citológico. A mamografia tem indicação nas pacientes acima de 40 anos e o ultrassom mamário pode complementar. Nas pacientes abaixo de 40 anos o ultrassom está indicado. Estes exames, quando normais em derrames suspeitos, não descartam a necessidade de abordagem cirúrgica.

Em todo derrame suspeito a paciente deve ser submetida a exerese do ducto comprometido ou exerese dos ductos terminais, levando-se em consideração a idade, a paridade e a perspectiva de nova gestação.

Quando associado ao nódulo, este deverá ser excisado no mesmo tempo. Numa revisão dos derrames papilares sanguinolentos e água de rocha no Hospital de Base do Distrito Federal, somente 4% eram câncer.

A causa mais frequente do derrame sanguinolento é o papiloma intraductal.

TUMORES BENIGNOS

Fibroadenoma

Lesão mamária benigna, hiperplásica, com componentes estromal e epitelial. A causa de seu desenvolvimento é desconhecida. É o tumor benigno mais comum da mama. Estima-se que 10% a 25% das mulheres tenham um ou mais fibroadenomas[5]. Ocorrem principalmente em mulheres jovens – da puberdade até os 40 anos. Como mulheres com menos de 40 anos não fazem rastreamento mamográfico, normalmente a detecção do fibroadenoma é feita pela palpação, mas muitas conseguem detectá-lo, ainda impalpável, pela ultrassonografia. Podem ser uni ou bilaterais e de 10% a 15% são múltiplos. Cerca de 10% dos fibroadenomas desaparecem espontaneamente e a maioria cessa o crescimento ao atingir 2 cm a 3 cm de diâmetro. Podem involuir na menopausa, hialinizar ou apresentar calcificações grosseiras características (pipoca). Às vezes têm crescimento rápido durante a gestação, a terapia de reposição hormonal, o uso de contraceptivos hormonais ou durante a imunossupressão, simulando nesses casos tumor maligno[1]. Clinicamente, apresenta-se como nódulo sólido, de consistência firme e elástica, móvel, bem delimitado e às vezes lobulado.

São lesões benignas e não têm potencial maligno, mas por terem componente epitelial, o risco de carcinoma existe. Esse risco de ocorrer devido ao fibroadenoma é de aproximadamente 3%.

Fibroademona é um fator de risco para o câncer de mama a longo prazo e o risco é maior em mulher com fibroadenoma complexo, doença proliferativa e história familiar de câncer de mama[6]. Pacientes com lesões complexas foram em média 18,5 anos mais velhas que pacientes com lesões sim-

ples (média 28,5 anos). Não foram encontrados aspectos mamográficos ou ultrassonográficos que distinguissem lesões complexas de simples.

Dupont, Page et al [6] avaliaram se pacientes com fibroadenoma teriam risco aumentado para desenvolver câncer de mama e concluíram que:

a) existe ligeiro aumento de risco de câncer de mama em mulheres com fibroadenoma;
b) características histológicas podem influenciar o risco;
c) o aumento do risco persiste por mais de 20 anos após o diagnóstico de fibroadenoma;
d) há aumento de risco se existe história familiar de primeiro grau com câncer de mama;
e) se o fibroadenoma é complexo, ou associado à doença proliferativa, a incidência de câncer em 25 anos, foi de 25%; e
f) é necessária a vigilância mamográfica das mulheres a partir de 35 a 40 anos.

Conduta

a) Em mulheres de até 35 anos com fibroadenoma entre 2,5 cm e 3,0 cm, a tendência é conservadora, com exame clínico, imagenológico e PAAF – Punção Aspirativa com Agulha Fina;

b) BIRADS 2 – avaliação de rotina;

c) BIRADS 3 – vigilância mamográfica/ultrassonográfica a cada 6 meses[7].

Tumor filódio

É um tumor fibroepitelial (com componente epitelial e estromal) benigno que ocorre quase exclusivamente na mama feminina[5]. Pode ocorrer em homens com ginecomastia e desenvolvimento lobular. É raro, representa menos de 1% dos tumores mamários (0,3%-0,9%) e normalmente na faixa de 35 a 55 anos. Raramente ocorre em mulheres jovens, mas pode ocorrer em adolescente. Não é comum a bilateralidade[8]. Podem ser benignos ou malignos, mas 85%-90% são benignos[9]. O que define isso são as características do estroma (atipia celular, atividade mitótica e crescimento do estroma) e margens tumorais vistas à microscopia. O tumor filódio benigno tem margens bem definidas, pouca atipia e raras mitoses. O maligno tem margens infiltradas, grande hipercelularidade do estroma com atipia citológica e alto índice de mitoses.

Aparece clinicamente como nódulo de crescimento rápido e progressivo, fibroelástico, móvel, lobulado, com margens bem definidas e geralmente indolor. Pode atingir dimensões muitos grandes e nestes casos têm consistência heterogênea, porque em seu conteúdo existem áreas de fibrose, hemorragias e cavidades císticas. Nesses casos, são dolorosos pela distensão da mama, que provoca estiramento cutâneo com visualização de retículos venosos dilatados e lesões cutâneas com hiperemia e até ulceração[8]. Adenopatia axilar não é comum, mas pode ocorrer por necrose e infecções secundárias com ulceração e raramente por metástases.

As metástases sistêmicas ocorrem por via hematogênica em menos de 5% dos tumores filódios. Aproximadamente 25% dos malignos metastatizam, sendo pulmões, ossos,

fígado e linfonodos os locais mais acometidos[8]. Os tumores filódios benignos têm tendência a crescer de forma agressiva e podem recidivar localmente[9].

O diagnóstico definitivo é histopatológico.

Imagem: nódulos semelhantes ao fibroadenoma geralmente com dimensões maiores.

Mamografia: margens lisas, multilobulado ou pode ter margens irregulares, o que sugere invasão local.

Ultrassonografia: semelhante ao fibroadenoma e tumores invasores bem delimitados (carcinoma medular).

PAAF-Punção Aspirativa com Agulha Fina: tem percentual de 22% de falha.

Tratamento: sempre cirúrgico, consiste na ressecção com margem de tecido sadio circunjacente de 1-2 cm pra evitar recidivas (inclusive nos benignos). Quando o tumor é muito grande, pare se obter margem de segurança adequada às vezes é necessária a mastectomia sem dissecção axilar (inclusive nos malignos, porque a disseminação é hematogênica). A recidiva local pode ser tratada com nova ressecção local [8].

Recidivas em geral são semelhantes à lesão original: menos de 10% sofrem transformação maligna e ocorrem entre 6 e 24 meses nos casos do maligno e 18 e 24 meses no tumor benigno.

Diagnóstico diferencial: deve ser feito com fibroadenoma e outras lesões fibroepitelias benignas. O tumor filódio maligno deve ser diferenciado do carcinoma metaplásico e dos sarcomas primários da mama, que são muito raros (histiocitoma fibroso maligno, lipossarcoma, leiomiossarcoma e ainda mais raro o osteossarcoma). Quando o tumor filódio maligno recidiva, pode ser confundido com sarcoma puro da mama, sem o elemento epitelial, mas a história de tumor filódio prévio deve ser considerada.

Papiloma mamário

Caracteriza-se pelo crescimento papilar intraducto. Pode se apresentar único ou múltiplo, uni ou bilateral. Atinge pacientes na 3ª ou 4ª década de vida. O diagnóstico clínico é feito pelo derrame papilar espontâneo, sanguíneo, serossanguíneo ou água de rocha. A citologia do derrame pode mostrar um crescimento papilar intraducto. O ultrassom pode mostrar conteúdo intraducto. O diagnóstico diferencial deve ser feito com câncer de mama papilífero. O tratamento se baseia na exerese do setor mamário.

Hamartoma ou fibroadenolipoma

São benignos e raros, e normalmente unilaterais. Clinicamente são macios e bem delimitados à palpação. Facilmente identificados pela mamografia e pelo ultrassom, são nódulos encapsulados com conteúdo misto, adiposo e fibroglandular. Podem ser impalpáveis ou volumosos, levando ao abaulamento da mama. O diagnóstico diferencial é com o fibroadenoma e o tratamento é a excisão local.

Galactocele

São cistos de conteúdo lácteo, gordurosos. Ocorrem durante o pe-

ríodo do aleitamento, após o término deste e também sem associação com a lactação, mais raro (uso de drogas). Ao ultrassom pode apresentar nível líquido. O diagnóstico diferencial é com cisto oleoso e fibroadenoma. O tratamento vai desde a punção aspirativa, nos de menor volume, até a excisão local nos volumosos e recidivantes.

Lipoma

São nódulos de gordura que não apresentam tecido mamário. São benignos e o tamanho é variável, podendo atingir grandes proporções. É de consistência amolecida ou elástica. As lesões à mamografia são radiotransparentes e facilmente identificadas. O diagnóstico diferencial é feito com fibroadenoma, tumor filodes, câncer tipo medular ou mucinoso. A excisão só é necessária quando volumoso.

Adenoma de mamilo

Lesão rara, benigna e unilateral que pode simular um câncer. Clinicamente, apresenta-se como uma descarga papilar sanguinolenta com massa palpável superficialmente no mamilo. Frequentemente associada ao eczema, o diagnóstico é diferencial com papiloma intraducto, eczema do complexo aréolo papilar e Doença de Paget. O tratamento com excisão local e margens livres é curativo.

PROCESSOS INFLAMATÓRIOS E INFECCIOSOS DAS MAMAS

Apresentam os sinais inflamatórios clássicos de dor, calor, rubor e tumor em resposta a algum tipo de agressão. Dependendo do tipo de agressão e da fase em que se apresenta o processo, percebe-se a combinação e a intensidade dos sinais inflamatórios. Por isso é fundamental a anamnese cuidadosa, para caracterizar a evolução e a observação clínica repetida, para obter dados adequados e diagnóstico e tratamento seguros. Embora sejam comumente consideradas erroneamente como sinônimos de infecção, as alterações inflamatórias podem ser assépticas, em que não há presença de agentes infecciosos, e sépticas, com o envolvimento de bactérias ou fungos.

Alterações inflamatórias assépticas

- Eczema: alteração inflamatória, pruriginosa e descamativa que envolve o complexo aréolo-papilar e atinge também a pele da mama. Ocorre principalmente em mulheres jovens, mais frequentemente no ciclo grávido puerperal. É uma resposta a alergenos, principalmente a tecidos sintéticos e à tinta do vestuário, por isso o primeiro tratamento é afastar tais fatores e manter limpa e seca a lesão. Dependendo da gravidade do caso, pode-se usar anti-histamínicos e corticoides, e quando há infecção secundária, antimicrobianos. O principal diagnóstico diferencial é feito com a escabiose e, nas pacientes com idade mais avançada, com a doença de Paget, normalmente mais localizada com ulceração da papila.

- Doença de Mondor: consiste em uma tromboflebite superficial da veia toracoepigástrica, causando

uma retração da pele da mama, normalmente no quadrante supero-lateral. Pode ser espontânea ou consequente a um traumatismo, cirurgia ou radioterapia. Inicialmente apresente uma hiperemia localizada, que evolui para um cordão linear doloroso e posteriormente apresenta fibrose e retração. Para o diagnóstico, é importante descartar massa tumoral subjacente e a mamografia mostrar imagens habituais da mama. O processo normalmente cede em 2-3 meses não sendo necessário tratamento especial. Raramente pode ser necessária a ressecção do cordão fibroso.

- Necrose Gordurosa (Esteatonecrose): reação de origem traumática (acidental ou cirúrgica) que leva à necrose do tecido gorduroso e sinais inflamatórios. Pode haver hematomas e sufusões hemorrágicas na pele. Com a lipossubstituição fisiológica, que aumenta com a idade, o risco de necrose gordurosa aumenta progressivamente com a faixa etária. A sequela da necrose gordurosa pode ser uma área de fibrose e distorção de parênquima, formação de cisto oleoso ou calcificações. Embora o cisto oleoso e a calcificação sejam caracteristicamente benignos, as distorções do parênquima e as densidades assimétricas podem exigir biópsias para o diagnóstico diferencial com o câncer quando não se dispõe de mamografia prévia.

- Mastite granulomatosa idiopática: também chamada de mastite granulomatosa lobular, é uma doença benigna, rara, que mostra inflamação granulomatosa lobular. Seu diagnóstico é feito por exclusão. A apresentação clínica típica da mastite granulomatosa idiopática muitas vezes imita a mastite infecciosa ou malignidade. A confirmação histopatológica da mastite granulomatosa idiopática e a exclusão de infecção (bacteriana ou fúngica), neoplasia e outras doenças granumatosas (tuberculose, sarcoidose, granulomatose de Wergener, arterite de células gigantes, poliarterite nodosa) é absolutamente necessária.

Diagnóstico: é histopatológico e deve ser feita a cultura de tecido para a tuberculose e fungos.

Apresenta-se como doença granulomatosa não caseosa, com microabscessos ou massa palpável de consistência quase sempre macia, que ulceram e formam fístulas que drenam secreção não caseosa, em mulheres entre 20 e 40 anos. É frequentemente associada a partos mais ou menos recentes[10]. É bilateral em mais ou menos 25% dos casos e em aproximadamente 50% deles a impressão clínica é de carcinoma. Linfadenopatia axilar pode estar presente.

Persistência e recorrência da doença podem ocorrer. Pacientes com mastite granulomatosa idiopática não têm doença granulomatosa extra-mamária, diferente das outras doenças granulomatosas. A mamografia pode mostrar massa mal definida ou densidade assimétrica. A ultrassonografia mostra massas hipoecoicas múltiplas e aglomeradas quase sempre contíguas.

Tratamento: não há consenso claro a respeito do tratamento ideal. As opções de tratamento incluem a conduta expectante com remissão espontânea, a terapia com corticosteroides (em altas doses), imunossupressores e a cirurgia para casos refratários. A

cirurgia deve ser evitada, se possível, porque frequentemente é seguida de infecção da ferida e, ocasionalmente, de fístula do ducto mamário. Não há tratamento específico e a condição em geral se resolve espontaneamente [10].

Alterações infecciosas (sépticas)

A infecção mamária é menos comum atualmente, principalmente a neonatal e a puerperal. Isso ocorre devido ao acompanhamento pré-natal e das lactantes, principalmente nos hospitais credenciados como Amigos da Criança, que se tornou fator de proteção contra a mastite.

Variáveis associadas a menores probabilidades de mastite são: nascimento em hospital com o programa supramencionado, ausência de fissuras aréolo-papilares e ausência de trabalho materno fora do lar.

Mastite aguda puerperal

É um processo infeccioso que acomete o tecido mamário em jovens e durante o ciclo grávido-puerperal. É mais comum no primeiro mês após o parto, em mulheres brancas e primíparas. Algumas mulheres desenvolvem a infecção no período de desmame [10].

Apresenta-se com dor, edema e sensibilidade local e mais tardiamente pode apresentar massa flutuante com halo brilhante e pele hiperemiada.

As pacientes podem ficar toxêmicas, com febre, taquicardia e leucocitose (Dixon).

O agente infeccioso mais comum é o *stafilococos aureos* (50%), mas outras causas podem ser: *streptrococos*, *E. coli*, *P. aeriginosae*, *P mirablis* e anaeróbios. Os fatores predisponentes são as lesões aréolo-papilares (fissuras), estase láctea e má higiene.

O diagnóstico é feito pela anamnese, exame clínico e ultrassonografia mamária (principalmente em abscessos profundos), hemograma completo, VHS e cultura da secreção com antibiograma.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com ingurgitamento mamário, carcinoma (principalmente o inflamatório) e mastites crônicas em períodos de agudização [8].

O tratamento deve ser feito com analgésicos, ordenha manual, manutenção da amamentação e a antibioticoterapia que deve ser iniciada precocemente. Normalmente, a primeira escolha é a cefalexina 500mg, VO, 6/6h por 10 a 14 dias e, como segunda, a clindamicina 300mg VO, 6/6, 10 a 14 dias. Se evoluir para abscesso, este deve ser drenado cirurgicamente com desbridamento e lavagem exaustiva das cavidades abscedadas o mais precocemente possível[8]. Se encontrada alguma área suspeita de malignidade, deve ser feita a biópsia para estudo histopatológico.

Mastite crônica (não puerperal)

- Abscesso subareolar crônico recidivante: é uma infecção crônica e recorrente da região subareolar comum em mulheres jovens e associada ao tabagismo. Evidências sugerem que este seja um importante fator etiológico, porque as substâncias absorvidas do cigarro concentram-se nos ductos e causam dano local direto, ou a fumaça do cigarro causa mudanças vasculares e danos

aos ductos mamários. Parece haver dilatação dos seios lactíferos, metaplasia escamosa do epitélio, obstrução, inflamação e contaminação de uma área subareolar por anaeróbios, formação de pequenos abscessos, drenagem espontânea, fístulas, cicatrização e recidiva frequente (intervalo de meses ou anos)[8].

O tratamento na fase aguda é feito com antibiótico, anti-inflamatórios e drenagem. Antibiótico de primeira escolha: metronidazol 400mg VO, 12/12h, por 10 a 14 dias; e segunda escolha: clindamicina 300mg VO, 6/6h, 10 a 14 dias. Quando controlada a fase aguda, faz-se a fistulectomia ou a cirurgia de Urban (ressecção dos ductos terminais).

- Tuberculose: é rara e pode ser primária ou secundária, sendo esta a mais comum. Na tuberculose secundária, a infecção normalmente chega à mama por disseminação linfática dos linfonodos axilares, mediastinais ou cervicais, ou através de estruturas subjacentes (costelas, pleura, pulmão) [10].

Clinicamente, pode-se apresentar como nódulo endurecido e isolado, com ou sem ulceração (mais frequente), necrose caseosa, nódulos difusos e/ou múltiplas fístulas e adenomegalia axilar (30%-75%) [8].

O diagnóstico é feito através da prova tuberculínica (PPD) para avaliar infecção prévia, radiografia de tórax, PAAF – Punção Aspirativa com Agulha Fina, biópsia excisional e cultura no meio de Lowestein-Jansen [8].

O diagnóstico diferencial deve ser feito com câncer e com outras patologias que apresentam clínica e achados histológicos semelhantes como a sífilis, infecções fúngicas, infestações parasitárias e outras doenças granulomatosas.

O tratamento é sistêmico – RIP (rifampicina e isoniazida por seis meses e pirazinamida por dois meses) e cirúrgico. Em pacientes portadoras de HIV a duração total do tratamento deve ser de nove meses. Deve-se fazer teste de HIV em todas as portadoras de tuberculose mamária.

Infecções associadas à pele

Celulite com ou sem abscesso é frequente principalmente em mulheres obesas e com mamas hipertróficas, ou que já tenham sofrido cirurgia ou radioterapia. Ocorre principalmente nos quadrantes inferiores, onde há maior sudorese e formação de intertrigo. O *stafilococcus aureus* é o agente mais comum nas infecções da pele, mas estas podem também estar associadas a cistos epidérmicos ou a hidradenite supurativa. Nestes casos pode ser causada por enterococos, anaeróbios, estreptococos ou bacterioides. Também é comum, principalmente em obesas e diabéticas, a infecção fúngica principalmente pela *candida sp.*

Os episódios agudos de infecção devem ser tratados com antibióticos adequados e a drenagem dos abscessos, se existirem, com lavagem exaustiva.

Este tipo de infecção é comum ser recidivante e, para evitar isto, deve-se manter a região limpa e seca o máximo possível, evitar o uso de cremes e talcos, e usar sutiãs de algodão e sem tintas corantes.

A excisão da pele afetada pode

ser eficaz em 50% dos casos e a mamoplastia de redução pode prevenir recurrência da infecção.

Mastopatia fibrótica

Também chamada de mastite diabética. É uma alteração fibroinflamatória benigna, rara, que pode ser confundida clínica e radiologicamente com câncer. Comumente descritas como relatos de casos, as séries são pequenas.

Costuma estar associada com diabetes mellitus e outras doenças autoimunes, mas também em pacientes sem nenhuma doença. Pode ocorrer no sexo masculino, porém com menor frequência[11].

Clinicamente, pode-se apresentar como um nódulo palpável, endurecido, muitas vezes pétreo, de contornos irregulares, único ou múltiplos, uni ou bilateral, mas também o diagnóstico pode ser feito como lesão impalpável.

Não existe padrão específico para a mamografia e a ultrassonografia. Os nódulos podem ser altamente suspeitos de malignidade. A ressonância magnética mamária costuma clarear o diagnóstico, devido à presença importante da fibrose.

O diagnóstico clínico deve ser sempre confirmado pela biópsia da área, por agulha de grosso calibre ou por excisão, quando o material da biópsia de agulha for insuficiente. A PAAF costuma mostrar material insuficiente em pelo menos 50% dos casos (muita fibrose).

O tratamento deverá ser conservador, uma vez confirmado pela biópsia e excluída qualquer possibilidade de associação com o câncer. É frequente a recidiva em pelo menos 30% dos casos. Pode ocorrer regressão da lesão[2]. Estão descritos na literatura alguns casos de câncer de mama e de mastopatia fibrótica.

GINECOMASTIA

Define-se como ginecomastia o crescimento benigno da glândula mamária (estromal e ductal) masculina.

Pode ser uni ou bilateral e o volume vai desde um nódulo retroareolar até tamanhos de uma mama feminina. É a patologia mais frequente na mama masculina.

Pode ocorrer como uma manifestação de outras enfermidades, com quadro clínico de dor e desconforto, muitas vezes interferindo no seu convívio social. Os mecanismos e fatores etiológicos responsáveis pelo aparecimento e desenvolvimento da ginecomastia continuam obscuros e inconclusivos[13].

Para o diagnóstico da ginecomastia lançamos mão da história clínica (uso de medicamentos, patologias associadas e um exame criterioso das mamas). Após a hipótese diagnóstica de ginecomastia, a mamografia deverá ser realizada para o diagnóstico diferencial de câncer de mama e uma pseudo ginecomastia.

A ginecomastia vai mostrar a presença de tecido mamário em região retro-areolar (que vai depender da dimensão da ginecomastia) não compatível com a mama masculina, podendo ser uni ou bilateral. O ultrassom mamário masculino pode mostrar uma área irregular, hipoecogênica retro-areolar. O diagnóstico pode ser feito

por uma biópsia por agulha de grosso calibre e/ou PAFF.

A classificação é a seguinte:

- Fisiológica: puberal ou senil;
- Alterações hormonais: Síndrome de Klinefelter, hipertireoidismo, tumores testiculares;
- Alterações no desenvolvimento sexual (pseudo hermafroditismo);
- Doenças hepáticas;
- Doenças renais;
- Desnutrição;
- Doenças do sistema nervoso central;
- Traumatismos;
- Tumores pulmonares e do mediastino;
- Induzida por drogas: ansiolíticos, antidepressivos tricíclicos, esteroides anabolizantes, anti-hipertensivos, álcool, maconha, omeprazol e similares, e muitas outras; e
- Idiopática: diagnóstico de exclusão.

O tratamento da ginecomastia puberal deverá inicialmente ser conservador, esperando a remissão do quadro que na maioria das vezes ocorre.

Quando isto não ocorrer e houver interferência no convívio social do adolescente, esta deverá ser submetida a exerese.

Também na senilidade a remissão costuma ocorrer e quando não, a indicação da exerese deverá ser avaliada caso a caso. Quando a ginecomastia ocorre associada a enfermidades, estas devem ser controladas para regressão da mesma. Quando de causa idiopática e se após acompanhamento clínico esta não regrediu, o tratamento cirúrgico pode ocorrer desde a exerese da área nodular, quando pequena, até lipoaspiração do tecido adiposo mais exerese do tecido mamário.

A condição de ginecomastia é benigna, porém sempre deve ser excluído o câncer de mama, que apesar de raro no sexo masculino, existe e o diagnóstico costuma ser feito em uma fase adiantada da doença.

Referências

1. Boff RA, Wisintainer F. Mastologia Moderna: abordagem multidisciplinar. Caxias do Sul: Mesa Redonda; 2006; p. 301-7.
2. Boff, RA, Wisintainer F. Mastologia Moderna: abordagem multidisciplinar. Caxias do Sul: Mesa Redonda; 2006; p. 315.
3. Menke CH, Biazús JV, Xavier NL, Cavalheiro JA, Rabin EG, Bittelbrunn A, Cericatto R, Amoretti RK. Rotinas em Mastologia. Porto Alegre: Artes Médicas Sul; 2000; p. 52.
4. Boff RA, Wisintainer F. Mastologia Moderna: abordagem multidisciplinar. Caxias do Sul: Mesa Redonda; 2006; p. 316.
5. Pinder SE, Mulligan AM, O'Malley FP. Fibroepithelial lesions, including fibroadenomas and phyllodes tumor. In: O'Malley FP, Pinder SE, editors. Breast Pathology. Elsevier; 2006; p.109.
6. Dupont WD, Page DL, Parl FF, Vnencak-Jones CL, Plummer Jr WD, Rados MS, Schuyler PA. Long-term risk of breast cancer in womem with fibroadenoma. N England J Med. 1994 July 7; 331:10-15.

7. Sclair-Levi M, Sella T, Alweiss, Cracium I, Lisbon E, Mally B. Incidence and Manegement of Complex Fibroadenoma. AJR Am J Roentgenol. 2008 Jan; 190:214-8.
8. Boff RA, Schuh F. Nódulos sólidos manual de diagnóstico e terapêutica em mastologia. 2.ed. Mesa Redonda; 2008; p.39.
9. Lannin RD, Konstantakos AK, Raaf HJ. Cystosarcoma Phillodes. J Pathol. 2008 Dec; 216(4): 408-17.
10. Dixon JM, Bundred NJ. Tratamento das desordens do sistema de ductos e infecções. In:Harris JR, Lippiman ME, Morrow M, Osborne CK, editores. Doenças da mama. 2. ed. MEDSI; 2002: p. 62.
11. Pereira MAQF, Magalhães AV, Mota LDC, Santos AMS, Segura MEA, Pereira CF, Casulari LA. Fibrous mastopathy: clinical, imaging and histopathologic. J Obstet Gynaecol Res. 2010 April; 36(2): 326-335.
12. Pereira MAQF, Segura MEA, Santos AM, Casulari LA. Regression of the fibrous disease of the breast in a non diabetic woman after pregnancy and breastfeeding. Arq Bras Endocrinol Metab. 2007; 51 (9):1539-43.



LESÕES MALIGNAS DA MAMA

Carolina de M. H. Fuschino
Fernando A. de M. Henriques

Pacientes em alto risco são aqueles com síndromes hereditárias, os que sofreram radioterapia da parede torácica entre os 10 e os 30 anos, além dos que possuem história pessoal de câncer de mama e ovário

38 Lesões malignas da mama

Carolina de M. H. Fuschino
Fernando A. de M. Henriques

DEFINIÇÃO

O câncer de mama é uma doença multifatorial, genética (dependente de lesão do DNA) e epigenética (independente de modificações na sequência do DNA)[1]. Desenvolve-se a partir de uma alteração inicial em uma célula da unidade ductolobular. Um clone de célula modificado se expande e gera novos danos ao DNA e aos mecanismos de reparo dessas modificações.

EPIDEMIOLOGIA

O câncer é uma importante causa de doença e de morte no Brasil e no mundo desde 2003, quando as neoplasias malignas se constituíram na segunda causa de morte na população geral.

No mundo: segundo o Global Cancer Project (GLOBOCAN 2012), foi estimado 1.671.149 novos casos de câncer de mama em 2012, com 521.907 mortes por câncer de mama naquele ano[2]. A incidência da doença vem aumentando nos últimos anos e já representa mais de 25% dos canceres nas mulheres.

No Brasil: o câncer de mama é o segundo câncer em incidência no Brasil, só perdendo para o câncer de pele – não melanoma. E é a maior causa de morte por câncer em mulheres no Brasil. A estimativa de incidência de casos novos em 2016 foi de 57.960, segundo o INCA, correspondendo a mais de 28% dos cânceres em mulheres.

O câncer de mama representa mais de 12% dos óbitos de causa conhecida notificados em 2014, de acordo com o INCA e dados do DATASUS [3].

A taxa bruta de incidência em 2016, foi de 130,99 casos por 100.000 mulheres na cidade de Porto Alegre, seguida pela cidade do Rio de Janeiro, com 112,75 casos por 100.000 mulheres, e São Paulo, com 88,85 casos por 100.000 mulheres[3].

O aumento da incidência se dá em países desenvolvidos e industrializados, numa taxa de 1% a 2% ao ano, enquanto as taxas de mortalidade diminuem em escala menor. No Brasil, as taxas de mortalidade pela doença se mantêm. Apesar da etiologia desconhecida, numerosos fatores de risco influenciam no seu desenvolvimento, como: fatores genéticos, hormonais, metabólicos e ambientais.

FATORES DE RISCO

Os fatores de risco são eventos que irão aumentar o risco para desenvolvimento do câncer de mama. Eles podem ser divididos em alto risco, moderado risco e levemente aumentado. No estudo de Modena, foi avaliado o risco de desenvolver câncer de mama durante a vida, sendo observada uma incidência de 50%-80% nas pacientes portadoras de mutação genética conhecida, 30%-50% nas pacientes de alto risco, 18%-30% nas com risco intermediário e 6%-18% nas com risco levemente aumentado[4].

Se enquadrariam em alto risco: pacientes com síndromes heredită-

rias, como mutação genética dos genes BRCA1 e 2, Síndrome de Li Fraumeni, Cowden e Banna-Yan-Riley-Ruvalcaba; parentes de primeiro grau com a mutação dos genes BRCA 1 e 2, pacientes que sofreram radioterapia da parede torácica entre 10 e 30 anos, história pessoal de câncer de mama e ovário, um caso de câncer de mama ou ovário em parente de primeiro grau antes dos 40 anos, dois ou mais casos de câncer de mama ou ovário em parente de segundo grau.

Se enquadrariam em risco moderado: pacientes com histórico de atipias ductais e neoplasias lobulares; e se enquadrariam em risco levemente aumentado: exposição a terapias hormonais, menarca precoce e menopausa tardia, obesidade, tabagismo e ingestão de álcool.

Mulheres que nascem com mutações em BRCA1 apresentam, para cada faixa etária, um risco bastante aumentado de desenvolver câncer de mama. Estudos referem taxas aproximadas de 3% aos 30 anos, 19% aos 40, 50% aos 50, 54% aos 60 e 85% aos 70 anos de idade. Diferentemente do que acontece com BRCA1, mutações em BRCA2 estão associadas a um risco aumentado para câncer de mama em pessoas do sexo masculino. Homens que herdam mutações germinativas de BRCA2 possuem 6% de probabilidade de apresentar câncer de mama ao longo da vida. Esse número representa aproximadamente um risco 100 vezes maior do que o esperado para a população normal. O câncer de mama hereditário ocorre em cerca de 5% a 10% dos casos de neoplasia de mama.

A hiperplasia atípica da mama é definida como uma lesão que tem quase todas as características de um carcinoma *in situ*, seja ela ductal ou lobular. Apesar de controvérsias, a definição mais aceita e usada é de autoria de Page.

Hiperplasia ductal atípica é a proliferação de células semelhantes àquelas do carcinoma ductal *in situ* de baixo grau, porém compromete parcialmente um ducto ou no máximo dois ductos.

Neoplasia lobular ou carcinoma lobular *in situ* é a proliferação homogênea de células na unidade lobular, comprometendo menos da metade dos ácinos que se apresentam distorcidos ou distendidos.

Quanto ao uso de anticoncepcional hormonal oral, em revisão sistemática seguida de meta-análise, em 2012, encontrou-se aumento do risco de câncer de mama para mulheres que já haviam utilizado alguma vez anticoncepcional hormonal oral, o risco era maior quando utilizado antes da primeira gestação[5]. O risco é elevado (RR=1,72; IC95% de 1,36 a 2,19) para o aparecimento de câncer de mama na pré-menopausa em mulheres que fizeram uso prolongado de anticoncepcional hormonal oral, por pelo menos quatro anos antes da primeira gestação a termo.

Quanto ao uso de terapia hormonal na menopausa, vários estudos vêm mostrando o aumento do risco relativo para câncer de mama nas diversas associações hormonais. Este aumento é significativo após os cinco anos de uso. O uso de estrogênios isolados em pacientes histerectomizadas não mostrou aumento do risco relativo em vários trabalhos[5,6,7]. O aumento é maior em quem utiliza estrogênio com progesterona e variou de RR=1,3 até

RR=2,0 em vários estudos [6,7].

A menarca precoce, antes dos 8 anos de idade, e a menopausa tardia, após 56 anos de idade, mantêm a mulher sob efeito estrogênico prolongado uma longa vida hormonal. Autores com Brinton e colaboradores mostram aumento de risco relativo para câncer de mama de 1,2 nesse grupo [8].

A obesidade está relacionada a risco relativo aumentado de câncer de mama.

Com relação aos hábitos alimentares, não há evidências da associação entre consumo de gordura de origem animal na dieta e risco de câncer de mama.

Quanto ao consumo de álcool, o risco atinge 1,41 (IC95% de 1,18 a 1,69) para a faixa de consumo entre 30 a 60 gramas de álcool por dia comparado com a ausência de ingestão de álcool. O tipo de bebida alcoólica não teve influência significante nas estimativas de risco[8].

DIAGNÓSTICOS

O diagnóstico do câncer de mama é fornecido basicamente pela clínica, radiologia, citologia e histopatologia.

Estudos por imuno-histoquímica e hibridização *in situ* do material da biópsia também fazem parte da elucidação preditiva e prognóstica dos tumores.

O mapeamento da expressão gênica em tumores iniciais da mama tem sido realizado em grandes centros de tratamento no mundo, com o objetivo de melhor predizer o tratamento adjuvante do câncer de mama e sua avaliação prognóstica em 5 e 10 anos.

- Clínico

Fazem parte do diagnóstico clínico a anamnese e o exame físico. Na primeira tem-se a história de aparecimento de lesão na mama, com crescimento progressivo, e os fatores de risco. Na segunda têm-se os sinais suspeitos de lesão maligna. Na inspeção: abaulamento do contorno mamário, retração de pele, edema de pele, hiperemia, nódulos cutâneos e ulceração. Na palpação: nódulo irregular, densidade assimétrica, consistência endurecida do tumor, mobilidade restrita ou fixa a planos profundos, axilas e/ou fossas supraclaviculares e infraclaviculares com nódulos endurecidos e/ou coalescidos. Na expressão do mamilo: descarga sanguínea/incolor, unilateral, uniductal, espontânea.

- Radiológico

O padrão ouro para rastreamento do câncer de mama é a mamografia. É um exame que consegue detectar lesões em fase pré-clínica, nódulos a partir de 2 mm e microcalcificações até menores que 0,5 mm. A sensibilidade da mamografia para rastrear câncer de mama aumenta com a idade. Ela oscila em torno de 77,3% entre 30-39 anos; 86,7% entre 40-49 anos; 93,6% entre 50-59 anos e 94% entre 60-69 anos[3]. A especificidade é similar para todas as idades,variando entre 92,6% e 95,2%[3]. Hoje, a padronização dos laudos através do sistema BI-RADS é uma realidade e visa facilitar a interpretação dos laudos, tornando-os mais objetivos e permitindo a boa comunicação entre os profis-

sionais médicos. A classificação BI-RADS (5ª edição[9]) também é um léxico utilizado para a ultrassonografia mamária e ressonância nuclear magnética de mamas:

0 - Achado inconclusivo, necessita avaliação adicional de imagem
1 - Achado negativo, não existe nenhuma alteração de imagem
2 - Achados benignos
3 - Achados provavelmente benignos, risco de malignidade menor que 2%, sugere reavaliação em curto intervalo, geralmente em 6 meses.
4 - Achado suspeito, risco de malignidade varia de 2% a 95%, dividido em: a - baixo índice de suspeição, b - médio índice de suspeição e c - alto índice de suspeição, porém sem os achados clássicos de malignidade.
5 - Achado altamente suspeito, risco de malignidade maior que 95%
6 - Achado maligno conhecido e comprovado por biópsia.

A tomossíntese, ou mamografia 3D, tem sido utilizada em grandes centros e vem se consolidando como uma excelente arma diagnóstica, principalmente em mamas densas e na avaliação de sobreposição de imagens.

A ultrassonografia mamária é exame complementar à mamografia. É examinador dependente e sua sensibilidade depende da experiência do ecografista. Ela é variável, chegando a 83% para detecção de lesões, mas a especificidade é baixa, chegando a 34%[10]. Têm ajudado principalmente na evidenciação de nódulos quanto a sua natureza, se cístico, sólido ou tumor misto; quanto a sua morfologia e extensão; e quanto a sua transmissão sonora e compressibilidade. Avalia o sistema ductal, assim como as distorções do parênquima. É exame complementar muito útil em mamas densas. Estudos vêm mostrando que a associação de ultrassonografia à mamografia em mamas heterogêneas e jovens, aumenta a sensibilidade para detecção de lesões para 96%[10].

A ressonância nuclear magnética das mamas (RNM) com contraste (gadolínio) é exame complementar indicado:

1 - Nas mamas densas;
2 - Em pacientes de alto risco/risco genético para câncer de mama;
3 - Para análise da morfologia das lesões e sua extensão;
4 - Para identificação de multifocalidade e multicentricidade das lesões;
5 - Na avaliação da bilateralidade;
6 - Na avaliação de recorrência local;
7 - Na avaliação de câncer oculto da mama;
8 - No monitoramento de resposta à quimioterapia neoadjuvante; e
9 - No planejamento cirúrgico do tratamento do câncer de mama.

Em mamas jovens e densas, a RNM complementar à mamografia e ao exame físico aumenta a sensibilidade de 73% para 99,4%[11], para detecção de lesão. Os achados incidentais à RNM chegam a 30% na maioria dos estudos. Isto quer dizer que achados negativos através de outros métodos de imagem foram positivos na RNM, entretanto a especificidade do método isolado é baixa.

Novos métodos diagnósticos estão surgindo e sendo utilizados para melhor avaliação da extensão da lesão e resposta ao tratamento quimioterápi-

co, como mamografia com contraste e cintilografia mamária ou MBI.

Diante da lesão e diagnóstico suspeito na imagem, inicia-se a investigação através da biópsia.

BIÓPSIAS

Punção aspirativa por agulha fina

É técnica de grande valia em mãos de mastologistas e patologistas experientes. É realizada em lesões palpáveis e impalpáveis, guiada por ultrassonografia. Sua sensibilidade chega a 96%, inclusive em lesões impalpáveis guiados por ecografia[10]. Os falsos positivos são raros. A punção é multidirecional e a amostragem celular é, na maioria das vezes, significativa. As indicações ocorrem quando é necessário elucidar a natureza do nódulo, se benigna ou maligna[10].

Biópsia percutânea por agulha grossa ou *core biopsy*

É técnica que retira amostra tecidual para exame histopatológico, pode ser realizado em lesões palpáveis e impalpáveis através da estereotaxia (guiada pela mamografia ou RNM). Utiliza agulhas trucut calibre 12 a 18 acopladas a uma pistola automática, realiza até 10 disparos, um para cada amostra tecidual. A sensibilidade do método varia de 70 a 100% e a especificidade é próxima de 100% 11. Sua indicação ocorre quando a PAAF obteve material insuficiente e quando a lesão radiológica sólida merece investigação tecidual.

Está contraindicada em lesões muito próximas à parede torácica, em lesões próximas aos implantes mamários retroglandulares, e em lesões retroareolares e muito superficiais.

Biópsia percutânea assistida a vácuo

Consiste em uma técnica em que a agulha é acoplada a um sistema a vácuo, que suga a amostra para um receptáculo fora da mama. Desta forma, basta introduzir a agulha uma vez para a retirada de vários fragmentos. Utiliza agulhas de calibre, variando de 8 a 14 gauges, com amostra tecidual maior que nos produtos da *core biopsy*. Pode ser guiado por ecografia e por mamografia ou RNM (estereotaxia). É utilizada em lesões impalpáveis e microcalcificações e nas contraindicações da *core biopsy*[11]. A sensibilidade do método é de 92,8% e a especificidade chega a 98,2%[12.]

Biópsia cirúrgica

Em algumas situações em que tecnicamente as biópsias percutâneas não podem ser realizadas, na sua indisponibilidade, em lesões radiais, microcalcificações em áreas extensas, cistos complexos, derrame papilar, distúrbios da coagulação e na falha dos métodos percutâneos, lançamos mão da biópsia a céu aberto.

Em geral, nas lesões benignas, a exérese já trata a lesão. Quando se realiza a biópsia a céu aberto pensando em malignidade, já a faz com intuito de tratamento quando disponível a congelação intraoperatória. Na biópsia cirúrgica de lesões impalpáveis a marcação pré-operatória da lesão é fundamental. Utiliza-se fio metálico estéril, carvão líquido estéril, solução de radioisótopo, azul patente e até azul de metileno estéril para localização das lesões. Esta marcação pode ser guiada por ecografia, mamografia ou RNM.

Diagnóstico histopatológico

Os carcinomas ductais invasivos são responsáveis, por mais de 60% dos carcinomas infiltrantes. É seguido de longe pelo carcinoma lobular infiltrante perfazendo juntos mais de 70% dos carcinomas invasivos[13].

Após o advento do exame mamográfico e dos programas de rastreamento, cresceu o diagnóstico de carcinoma ductal *in situ*, que varia de 15% a 25 % dos cânceres de mama [14.] No presente capítulo enfatizaremos o tratamento dos tipos histológicos mais frequentes. A seguir, demonstraremos um resumo da classificação dos tumores da mama para conhecimento.

CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DAS NEOPLASIAS DE MAMA

TUMORES EPITELIAIS:

- Carcinoma microinvasivo
- Carcinoma mamário invasivo
- Carcinoma ductal invasivo, SOE
- Carcinoma tipo misto
- Carcinoma pleomórfico
- Carcinoma com células gigantes tipo osteoclasto
- Carcinoma com elementos coriocarcinomatosos
- Carcinoma com elementos melanóticos
- Carcinoma lobular invasivo
- Carcinoma lobular clássico
- Carcinoma lobular solido
- Carcinoma lobular alveolar
- Carcinoma lobular pleomórfico
- Carcinoma túbulo-lobular
- Carcinoma lobular misto
- Carcinoma tubular
- Carcinoma cribiforme invasivo
- Carcinoma com elementos medulares
- Carcinoma medular
- Carcinoma medular atípico
- Carcinoma invasivo SOE com elementos medulares
- Carcinoma mucinoso
- Carcinoma de células em anel de sinete
- Carcinoma micropapilar invasivo
- Carcinoma com diferenciação apócrina
- Carcinoma metaplásico sem tipo especial
- Carcinoma adenoescamoso de baixo grau
- Carcinoma metaplásico fibromatose-símile
- Carcinoma de células escamosas
- Carcinoma de células fusiformes
- Carcinoma metaplásico com diferenciação mesenquimal
- Diferenciação condroide
- Diferenciação óssea
- Diferenciação em outros tipos mesenquimais
- Carcinoma metaplásico misto
- Carcinoma mioepitelial

TUMORES EPITELIAIS RAROS:

- Carcinoma com elementos neuroendócrinos
- Tumor neuroendócrino bem diferenciado
- Carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado (carcinoma de pequenas células)
- Carcinoma com diferenciação neuroendócrina
- Carcinoma secretor
- Carcinoma papilar invasivo
- Carcinoma de células acinares
- Carcinoma mucoepidermóide
- Carcinoma oncocítico
- Carcinoma rico em lípides

- Carcinoma de células claras rico em glicogênio
- Carcinoma sebáceo
- Tumores tipo glândula salivar/ anexos cutâneos
- Cilindroma
- Hidroadenoma de células claras

LESÕES PROLIFERATIVAS INTRADUCTAIS E LESÕES PRECURSORAS

LESÕES PRECURSORAS

- Carcinoma ductal in situ
- Neoplasia lobular
- Carcinoma lobular in situ
- Carcinoma lobular in situ clássico
- Carcinoma lobular in situ pleomórfico
- Hiperplasia lobular atípica

LESÕES PROLIFERATIVAS INTRADUCTAIS

- Hiperplasia ductal usual
- Lesões de células colunares
- Atipia epitelial plana
- Hiperplasia ductal atípica
- Carcinoma ductal in situ

TUMORES EPITELIAIS/ MIOEPITELIAIS:

- Tumores epiteliais/mioepiteliais
- Adenoma pleomórfico
- Adenomioepitelioma
- Adenomioepitelioma com carcinoma
- Carcinoma adenoide cístico

LESÕES E NEOPLASIAS PAPILARES:

- Lesões papilares
- Papiloma intraducttal
- Papiloma intraductal com hiperplasia atípica
- Papiloma intraductal com carcinoma ductal in situ
- Papiloma intraductal com carcinoma lobular in situ
-Carcinoma papilífero intraductal
-Carcinoma papilífero encapsulado
-Carcinoma papilífero encapsulado com invasão
-Carcinoma papilífero sólido
-In situ
-Invasivo

FATORES PREDITIVOS DE RESPOSTA E PROGNÓSTICOS

De acordo com Câncer de Mama - Tratamento Multidiciplinar, de Alfredo Barros.

1 - Clínicos: Idade, estado menstrual, raça, obesidade,
2- Morfológicos: Linfonodos regionais, tamanho tumoral, subtipo histopatológico, grau histológico, grau nuclear, invasão vascular-linfática,
3 - Genéticos: Oncogene HER-2, genes supressores TP53, BRCA1-2, assinaturas genéticas,
4 - Hormonais: Receptores de estrogênio e progesterona,
5 - Enzimáticos: Sistema ativador e inibidor do plasminogênio, catepsina D,
6 - Indicativos de proliferação: Ki67(MIB-1), fração de células em fase S,
7 - Circulatórias: marcadores de angiogênese, células tumorais no sangue e medula óssea.

Com relação à idade, em pessoas abaixo de 35 anos têm-se tumores mais agressivos. O prognóstico é pior na pré-menopausa e em obesas.

O status axilar isolado é o fator prognóstico mais importante do câncer

de mama. Quanto maior o número de linfonodos comprometidos maior o potencial de metastatização. O tamanho tumoral está relacionado ao risco de recorrência local e a distância, quanto maior o diâmetro, maior o risco. Os subtipos histológicos mais frequentes, ductal e lobular apresentam algumas diferenças entre si.

O lobular ocorre em mulheres pouco mais idosas, são tumores em geral maiores, com positividade para receptores hormonais e negatividade para HER-2; apresentam o dobro de comprometimento contralateral. A sobrevida livre de doença em 5 anos para os dois tipos é praticamente a mesma. Os carcinomas tubulares e coloide têm melhor prognóstico. Quanto maior o grau histológico e nuclear, pior o prognóstico. A presença de invasão vascular-linfática é preditiva de comprometimento linfonodal.

O oncogene HER-2 estimula a proliferação tumoral, a angiogênese e a capacidade de metastatização. Quando esse oncogene está amplificado no tumor, altera a proliferação celular, sua sobrevida, a motilidade e aderência celular.

Sua alteração pode ser detectada por imunohistoquímica ou hibridização *in situ*. É um fator de mau prognóstico e preditivo de boa resposta á terapia específica com anticorpo monoclonal – Trastuzumabe. A proteína P53 participa dos processos que garantirão a integridade do gene. Quando mutada, não realizará sua função protetora. Nesses casos irá colaborar com piores prognósticos. É identificada através de reação imuno-histoquímica. As mutações dos genes BRCA1 e 2 elevam significativamente o risco de desenvolvimento de câncer ao longo da vida. Esse risco chega a 85% até os 70 anos de idade. São fatores de mau prognóstico e preditivos de má resposta ás terapias adjuvantes convencionais. A assinatura genética do tumor é realizada em câncer inicial da mama, orienta o prognóstico e prediz qual paciente realmente necessita quimioterapia adjuvante. Seleciona de forma mais precisa esses pacientes[14].

Os fatores hormonais, receptores de estrogênio e progesterona, são marcadores de bom prognóstico quando presentes e preditivos de boa resposta á terapia hormonal adjuvante.

Os outros fatores prognósticos e preditivos ainda carecem de maior aplicabilidade clínica, porém caminham nessa direção.

ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

Classificação TNM, segundo o American Joint Committee on Cancer (AJCC) Sétima edição, 2009 para prática em 2010.

TUMOR PRIMÁRIO (T)

TX - O tamanho do tumor é desconhecido.

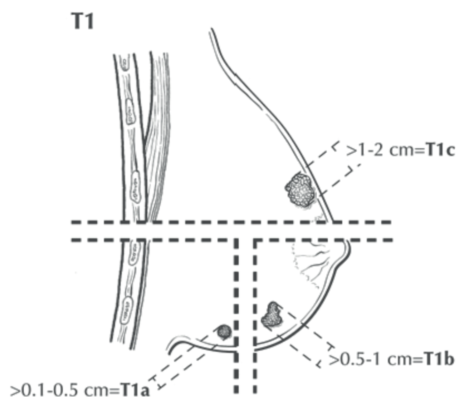
T0 - Sem evidência de tumor primário.
Tis - Carcinoma in situ.

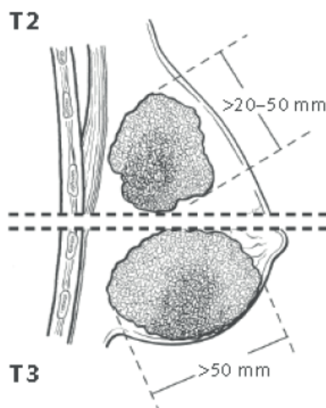
T1 - Tumores < 2 cm:
T1mic - Tumores ≤ 1 mm.
T1a - Tumores >1 mm e ≤ 5 mm.
T1b - Tumores >5 mm e ≤10 mm.
T1c - Tumores>10 mm e ≤20 mm.

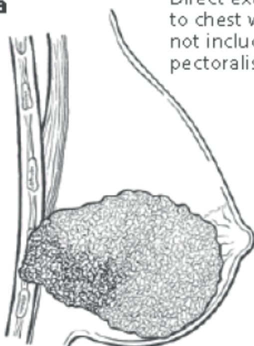
T2 - Tumores >20 mm e ≤ 50 mm.

T3 - Tumores > 50 mm.

T4 - Tumores de qualquer tamanho:
T4a - Tumores com extensão para a parede torácica.
T4b - Tumores com extensão para a pele (ulceração, edema, nódulos cutâneos).
T4c - T4a+T4b.
T4d- Carcinoma inflamatório.







LINFONODOS (N)

NX - Avaliação dos linfonodos não pode ser acessada.

N0 - Não há evidência clínica ou radiológica de comprometimento para os linfáticos regionais.

N1- Linfonodo axilar ipsilateral comprometido e móvel.

N2a - Comprometimento de linfonodos axilares ipsilateral em níveis I e II, coalescidos ou fixos.

N2b - Comprometimento clínico de linfonodos da cadeia mamária interna ipsilateral, sem comprometimento de linfonodos axilares ipsilateral de níveis I e II.
N3a - Comprometimento dos linfonodos infraclaviculares ipsilateral.

N3b - Comprometimento dos linfonodos da cadeia mamária interna ipsilateral e dos linfonodos axilares ipsilateral.

N3c - Comprometimento dos linfonodos supraclaviculares ipsilateral.

METÁSTASES (M)

M0 - Sem evidência clínica e radiológica de metástases à distância.

M1 - Com evidência clínica e radiológica de metástases à distância e/ ou evidência histopatológica de metástases menores que 0,2mm.

Classificação TNM Sétima Edição AJCC - 2009/10			
Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio IA	T1*	N0	M0
Estádio IB	T0	N1mi	M0
	T1*	N1mi	M0
Estádio II A	T0	N1**	M0
	T1*	N1**	M0
	T2	N0	M0
Estádio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estádio IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Estádio IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Estádio IIIC	Qualquer T	N3	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

TRATAMENTO CIRÚRGICO

As possibilidades de tratamento cirúrgico do carcinoma invasivo da mama englobam basicamente: mastectomia radical com ou sem reconstrução, mastectomia simples com ou sem reconstrução, mastectomia poupadora de pele com reconstrução imediata, adenomastectomia (preserva CAM - complexo aréolomamilar) com reconstrução imediata, cirurgia conservadora com ou sem reconstrução com técnicas de oncoplastia, esvaziamento axilar e biópsia de linfonodo sentinela.

A escolha do tratamento dependerá:

1 - Do perfil do paciente: sexo, idade, obesidade, tabagismo, doenças do colágeno e psiquiátricas, acesso a centros de saúde de alta complexidade e grau de entendimento,
2 - Dos fatores de risco em relação ao tumor,
3 - Dos fatores prognósticos do tumor,
4 - Do estadiamento do tumor,
5 - Da relação tumor/mama

A mastectomia radical a Madden remove a mama e o conteúdo axilar níveis I, II e III de Berg. A Patey inclui o músculo peitoral menor e a Halsted inclui o músculo peitoral maior e menor.

A mastectomia radical é indicada, em geral, em tumores acima de 4 cm, multicêntricos ou multifocais extensos, em casos de microcalcificações suspeitas extensas e difusas, relação tumor/ mama desfavorável, na impossibilidade de conseguir margens livres na cirurgia conservadora, quando não é possível realizar radioterapia complementar, e em pacientes do sexo masculino. As taxas de recidiva local após cirurgia radical variam de 6 a 8 %.

A mastectomia simples remove toda a mama e preserva o conteúdo axilar. Tem as mesmas indicações da cirurgia radical, mas ocorre nos tumores abaixo de 4 cm e sempre com axilas clinicamente negativas. Pode ser realizada também no tratamento do carcinoma ductal *in situ*.

A mastectomia poupadora de pele retira o complexo aréolomamilar (CAM), porém preserva mais pele para uma reconstrução imediata, favorecendo o resultado estético. A espessura do retalho deve ser mantida até 5 mm a fim de manter a segurança oncológica. Pode estar associada ou não ao esvaziamento axilar, a depender do seu status. Vários estudos mostraram taxa de recidiva local semelhantes à mastectomia convencional.

A adenomastectomia remove a mama, poupa a pele e preserva o CAM. Em alguns casos pode-se optar por retirar o mamilo, preservando apenas a aréola. Nessa cirurgia alguns fatores são importantes para a segurança oncológica: localização do tumor, quanto mais distante do CAM, melhor; tamanho do tumor e comprometimento axilar. Vários estudos mostram que quanto maior o tumor maior o comprometimento do CAM, assim como no comprometimento axilar[15,16]. Alguns modelos preditivos de comprometimento do CAM foram propostos e as variáveis principais foram distância do tumor ao CAM, tamanho do tumor e estadiamento da lesão. Recomenda-se distância acima de 2,5cm do tumor para o CAM a fim de obter maior segurança. Essa cirurgia também pode ao não estar associada ao esvaziamento axilar [16.]

Tanto a mastectomia poupadora de pele como a adenomastectomia podem ser realizadas no tratamento do carcinoma ductal *in situ*.

A cirurgia conservadora da mama é indicada nas seguintes situações:
1 - Tumores unicêntricos,
2 - Tumores até 4 cm a depender da relação tumor/mama,
3 - Tumores sem componente intraducto extenso,
4 - Desejo da paciente,
5 - Condições de realizar tratamento radioterápico complementar,
6 - Na possibilidade de se obter margens livres de tumor.

As cirurgias conservadoras necessitam avaliação cuidadosa da imagem das mamas e muitas vezes requerem avaliação pré-cirúrgica por RNM. O mais importante em uma cirurgia conservadora é o planejamento cirúrgico esmerado. As taxas de recorrência local são semelhante ás da mastectomia quando realizada a radioterapia complementar.

O esvaziamento do conteúdo axilar é realizado quando: há comprometimento clínico/radiológico/citológico/histológico da axila. Classicamente, os três níveis de Berg são ressecados quando se propõe o esvaziamento axilar, no entanto, em muitos centros a avaliação do comprometimento durante a cirurgia pode levar á retirada, somente, dos níveis I e II. Isso se deve á tentativa de diminuir as complicações da dissecção e evitar linfedema crônico, principal seqüela do esvaziamento axilar.

A biópsia do linfonodo sentinela (LS) é de suma importância em tumores iniciais de mama, onde não há comprometimento clínico da axila. Ele permite avaliar o status axilar com menor morbidade para a paciente. O LS é o primeiro linfonodo que recebe a drenagem linfática da mama.

A sensibilidade e especificidade dos métodos empregados na sua identificação foram semelhantes em vários estudos[17]. Pode-se empregar o corante, *blue dye*, azul patente ou azul de metileno; ou o radioisótopo tecnécio que é carreado por um veículo, usualmente dextram, fitato, enxofre coloidal ou albumina.

Indicações para biópsia do LS: ausência de comprometimento axilar e tumores abaixo de 5 cm de tamanho. Inicialmente considerou-se contra-indicação á técnica, a presença de cirurgias mamárias prévias e em axila. Hoje se recomenda a avaliação prévia por linfocintilografia devido à possibilidade de marcação em linfonodos extra-axilares. A abordagem da cadeia mamária interna ainda não se mostrou vantajosa em termos de avaliação sistemática. Admite-se a pesquisa do LS em carcinomas in situ extensos, e quando a terapêutica proposta será a mastectomia.

A cirurgia oncoplástica se traduz em uma série de técnicas cirúrgicas que visam melhorar o resultado estético das cirurgias tradicionais do câncer de mama, através de rotação de retalhos e manutenção da segurança oncológica.

TRATAMENTO DO CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

O carcinoma ductal *in situ* e entidade variável na sua apresentação. Seu tratamento deve ser bem individualizado. De forma simplista, o tratamento dependerá de sua classificação histológica, tamanho tumoral, extensão das margens cirúrgicas e idade.

A classificação histológica o divide em:

1 - Grau baixo - qualquer padrão histopatológico (micropapilar, sólido ou cribiforme) e grau nuclear I.

2 - Grau intermediário - qualquer padrão histopatológico associado a grau nuclear I ou II, necrose pode estar presente.

3 - Alto grau - qualquer padrão histopatológico associado a grau III e necrose presente.

O tamanho tumoral está diretamente relacionado ao risco de microinvasão e invasão. Quanto menor o tumor menor a chance de multicentricidade e multifocalidade, o que favorece o tratamento cirúrgico conservador.

Em tumores com microcalcificações extensas, com padrão comedo, em geral, se indica a mastectomia.

A extensão das margens cirúrgicas é importante fator prognóstico e preditivo. Evidencia maior risco de recidiva local quando e exígua e acaba indicando reintervenções para ampliação de margens ou mastectomia.

A idade da paciente é importante como fator prognóstico e preditivo de tratamento complementar com radioterapia.

Pacientes mais jovens têm maior risco de recidiva local e podem se beneficiar de tratamento radioterápico.

O índice prognostico de Van Nuys/University of South California, pode orientar a decisão do tratamento.

O quadro a seguir o resume:

Escore	1	2	3
Tamanho do tumor	<= 15	16-40	>= 41
Tamanho da imagens	<= 10	1-9	<1
Grau histológico	I ou II sem necrose	I ou II com necrose	III com ou sem necrose
Idade em anos	>60	40-60	<40

Os escores vão variar de 4 a 12. Quanto menor a pontuação, mais bem indicada está a cirurgia conservadora, podendo-se até abrir mão de radioterapia em casos muito selecionados.

Quanto maior a pontuação, mais bem indicada está a cirurgia de mastectomia. Os escores intermediários são passiveis de cirurgia conservadora com radioterapia ou de mastectomia.

A hormonioterapia profilática pode ser considerada nas pacientes com carcinoma ductal in situ, tanto com o tamoxifeno quanto com o letrozol- inibidor da aromatase.

TRATAMENTO ADJUVANTE

O tratamento adjuvante com hormonioterapia para os carcinomas invasores está previsto quando o tumor possui receptores hormonais positivos. Pode ser realizado com tamoxifeno na pré–menopausa e com inibidor da aromatase nos pós menopausa.

O tratamento radioterápico deverá ser realizado nas cirurgias conservadoras, salvo pequenas exceções.
Nas cirurgias de mastectomia, em geral, está indicada a radioterapia em tumores maiores que 5 cm e/ou com comprometimento axilar.

A quimioterapia neoadjuvante no câncer de mama avançado e nos de mal prognóstico molecular, visa reduzir o tamanho tumoral, proporcionando cirurgias conservadoras, e avaliar o comportamento tumoral in vivo em relação a resposta á droga quimioterápica.

O tratamento adjuvante com quimioterapia dependerá de vários fatores e deverá ser individualizado de acordo com a biologia tumoral e o risco de recidiva local e a distância.

Referências

1. Barros ACDS, genética e epigenética: Bases moleculares da formação inicial do câncer de mama. Rev.Bras. Mastologia.2010;20(1) 48-54.
2. Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H, Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. Asian Pac J Cancer Prev. 2016;17 Spec No.:43-6.
3. INCA – Estimativas 2016: Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em: www.inca.gov.br.
4. Michelli RAD, Viana DV, Brandão ACC, Palmero EI. Rev Bras Mastologia. 2013;23(2):52-58.
5. Shari S. Bassuk, ScD and JoAnn E. Manson, MD, DrPH, Oral Contraceptives and Menopausal Hormone Therapy: Relative and Attributable Risks of Cardiovascular Disease, Cancer, and Other Health Outcomes. Ann Epidemiol. 2015 March;25(3):193–200.doi:10.1016/j.annepidem.2014.11.004.
6. Rowan T. Chlebowski, MD, PhD; Breast Cancer After Use of Estrogen Plus Progestin and Estrogen Alone. Analyses of Data From 2Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. JAMA Oncology June 2015 Volume 1, Number 3:296-305.
7. Michael E Jones et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer: what is the true size of the increased risk? www.bjcancer.com|-DOI:10.1038/bjc.2016.231 Advance Online Publication: 28 July 2016.
8. Barros ACSD, Buzaid AC, Nimir CCBA. Câncer de Mama- Tratamento multidisciplinar. Fatores Prognósticos e preditivos de resposta.2007;(I):4;43-60.
9. Sickles, EA, D'Orsi CJ, Bassett LW, et al. ACR BI-RADS® Mammography. In: ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA, American College of Radiology; 2013.
10. Kemp C e col.Unifesp/EPM. RBGO.2001;5(23):321-7.
11. Kemp C, Baracat FF, Rostagno R. Lesões não palpáveis da mama, diagnóstico e tratamento. Biópsia percutânea por agulha grossa com propulsor automático-core biopsy.2003;9(3):108-114.
12. Kemp C, Baracat FF, Rostagno R. Lesões não palpáveis da mama, diagnóstico e tratamento. Biópsia percutânea aspirativa por agulha fina.2003;9(2):96-100.
13. Carvalho FM. Barros ACSD, Buzaid AC. Cancer de Mama-Tratamento multidisciplinar. Histopatologia2007;(I):3-25.
14. Filassi JR, Nimir CCBA, Barros ACSD, Buzaid AC. Cancer de Mama-Tratamento Multidisciplinar. Tratamento Cirúrgico do Carcinoma Ductal in situ.2007;(II):11;153-170.
15. Gobbi, H. Classificação dos tumores da mama: atualização baseada na nova classificação da Organização Mundial da Saúde de 2012. JBPML, v. 48, n. 6, p. 463-474, 2012.
16. Bevilaqua JLB, Mota BS, Barros ACSD, Buzaid AC. Cancer de Mama-Tratamento Multidisciplinar. Adenectomia mamaria terapêutica. 2007;(II):11;141-152.

17. Millen EC, Madeira M, Mattar A, Pinto RR, Gebrim LH. Estado atual da biopsia do Linfonodo Sentinela. Rev Bras Mastologia.2010;20(2);98-102.



ATENDIMENTO ÀS MULHERES E ADOLESCENTES EM SITUAÇÃO DE VIOLÊNCIA SEXUAL

Jose Marsiglio Neto
Carla Fabbrini Marsiglio

Para esclarecer e orientar o ginecologista, cuidado fundamental a ser tomado é não "revitimizar". Aquelas que sofrem violência sexual podem ser consideradas sobreviventes. OMS encara a questão como de saúde pública

39 Atendimento às mulheres e adolescentes em situação de violência sexual

Jose Marsiglio Neto
Carla Fabbrini Marsiglio

APRESENTAÇÃO

Este capítulo visa esclarecer e orientar o ginecologista quanto ao atendimento às mulheres e adolescentes em situação de violência sexual.

A orientação não se limita à abordagem técnica, profilaxias ou medicações: inclui orientação de "como fazer" e isso faz toda a diferença para o acolhimento de que elas necessitam

Aquelas que sofrem uma violência sexual podem ser consideradas "sobreviventes" e os danos futuros dependem da violência do próprio ataque, da vulnerabilidade da mulher e dos sistemas de apoio e atendimento disponíveis imediatamente após a agressão.

Portanto, quando o ginecologista se vê diante de um quadro como esse, deve lembrar que o cuidado fundamental a ser tomado é não "revitimizar".

O atendimento deve ser gentil, atencioso, não se esquecendo que diante dele está um ser humano fragilizado, violentado e com inúmeras dificuldades, muitas vezes até mesmo de comunicação.

Os aspectos gerais, tais como, a estruturação da parte física, os materiais, os recursos humanos, as funções específicas da equipe multidisciplinar, entre outros, podem ser encontrados na Norma Técnica do Ministério da Saúde – Atendimento às Vítimas de Violência Sexual, em sua edição de 2012.

CONCEITO

Violência sexual é toda relação em que um indivíduo é obrigado a se submeter contra a sua vontade, quando utilizada a força física ou grave ameaça, coerção, sedução ou influência psicológica[1].

É considerado também violência quando um indivíduo é usado para a gratificação sexual de outro, baseado numa relação de poder, incluindo carícias, manipulação da genitália, mama ou ânus, toques, masturbação, sexo oral, ocorrendo ou não penetração vaginal e/ou anal, com utilização ou não de armas.

A Organização Mundial da Saúde reconhece a violência como um grave problema de saúde pública, além de constituir uma violação dos direitos humanos. Como afirma Agudelo (1990), "ela representa um risco maior para a realização do processo vital humano: ameaça a vida, altera a saúde, produz enfermidade e provoca a morte como realidade ou como possibilidade próxima" [2].

A violência, além de ser uma questão política, cultural, policial e jurídica, é, principalmente, um caso de saúde pública e não é um problema específico da área da saúde. No entanto, ela afeta a saúde, já que muitas vítimas adoecem a partir de situações de violência[2].

"A violência sexual contra a mulher é crime. Nenhuma vítima é capaz de esquecer disso. Mas um atendimento acolhedor, receptivo e acima de tudo hu-

mano, pode ajudá-la a superar". (Conselho Nacional dos Direitos da Mulher)

ASPECTOS JURÍDICOS

De acordo com a Norma Técnica do MS, de 2012, no capítulo Aspectos Éticos e Legais no atendimento às vítimas de violência sexual, até o início do segundo semestre de 2009, quando foi sancionada a Lei nº 12.015, de 7 de agosto de 2009, o Código Penal Brasileiro trazia a previsão dos seguintes crimes contra a "liberdade sexual": estupro (art. 213); atentado violento ao pudor (art. 214); posse sexual mediante fraude (art. 215); atentado ao pudor mediante fraude (art. 216); e assédio sexual (art. 216-A)[3].

O estupro era definido da seguinte forma: "Constranger mulher a conjunção carnal mediante violência ou grave ameaça: pena – reclusão, de seis a dez anos". Assim, o estupro era um crime contra a liberdade sexual da mulher. Somente a mulher podia ser vítima de estupro e esse crime somente era praticado mediante conjunção carnal, ou seja, mediante a penetração do pênis na vagina. Constranger mulher à prática de qualquer outro ato libidinoso, como a penetração anal, não caracterizava o estupro, mas, sim: o "atentado violento ao pudor" (CP, art. 214).

Entretanto, a partir da vigência da Lei nº 12.015/2009, o conceito de estupro mudou. Na realidade, os artigos 213 e 214 do Código Penal foram praticamente fundidos. O artigo 214 do Código Penal, que descrevia o "atentado violento ao pudor", foi revogado, mas o seu texto foi incluído no artigo 213 do Código Penal, que ficou com a seguinte redação: "Constranger alguém, mediante violência ou grave ameaça, a ter conjunção carnal ou a praticar ou permitir que com ele se pratique outro ato libidinoso: pena – reclusão, de 6 (seis) a 10 (dez) anos".

Essa é a nova descrição legal do estupro. Assim sendo, hoje tanto a mulher como o homem, podem ser vítimas de estupro, quando constrangidos, mediante violência (física) ou grave ameaça (psicológica), praticar conjunção carnal (penetração do pênis na vagina) ou qualquer outro ato libidinoso (exemplo: penetração anal ou oral).

Além disso, o artigo 216 do Código Penal ("atentado ao pudor mediante fraude") também foi revogado e o seu texto foi incorporado ao artigo 215 do Código Penal (antes: "posse sexual mediante fraude"; agora: "violação sexual mediante fraude") Portanto, pela nova lei, os crimes contra a "liberdade sexual" são os seguintes: estupro (art. 213); violação sexual mediante fraude (art. 215); assédio Sexual (art. 216-A).

A nova lei criou também o Capítulo II, do Titulo VI, com a seguinte denominação: "Dos crimes contra vulnerável".

Neste capítulo estão previstas as seguintes figuras penais:

-"Estupro de vulnerável", que consiste em: (art.217-A) "Ter conjunção carnal ou praticar outro ato libidinoso com menor de 14 (catorze) anos"; § 1º - Incorre na mesma pena, quem pratica as ações descritas acima com alguém que, por enfermidade ou deficiência mental, não tem o necessário discernimento para a prática do ato, ou que, por qualquer outra causa, não possa oferecer resistência;

-"Satisfação de lascívia mediante a presença de criança ou adolescente";
-"Favorecimento da prostituição ou outra forma de exploração sexual de vulnerável".

Portanto, todos os crimes previstos neste Título VI podem ser considerados, de uma forma ampla, como "Violência Sexual". Assim, não é necessário que ocorra um constrangimento mediante violência física para que se caracterize uma "violência sexual", Finalmente, é importante deixar consignado que o antigo Título VI, que se referia aos "crimes contra os costumes", agora tem um novo nome, bem mais adequado: "dos crimes contra a dignidade sexual".

Essa foi mais uma grande conquista dos movimentos feministas que, com razão, têm a sexualidade como uma expressão da dignidade das pessoas, em especial, das mulheres.[3,12]

VIOLÊNCIA SEXUAL NO BRASIL E NO MUNDO

"Estima-se que a violência sexual atinja 12 milhões de pessoas a cada ano no mundo. Embora estatísticas ainda sejam parcas no tocante à extensão da violência sexual, sabe-se que são frequentes os abusos sexuais intra familiares, como por exemplo o incesto, o estupro e em especial o sexo forçado perpetrado por parceiros íntimos"[6].

Perto de 500 mil a dois milhões de pessoas, em sua grande maioria mulheres, são traficadas por ano, gerando um lucro de US$ 7 a 12 bilhões – em outras palavras, a "venda" de mulheres é um dos "negócios" mais rentáveis do mundo[6]. No Brasil, quase 2,1 milhões de mulheres são espancadas por ano, sendo 175 mil por mês, 5,8 mil por dia, quatro por minuto e uma a cada 15 segundos e é muito comum que a violência física seja seguida de violência sexual. Em 70% dos casos o agressor é uma pessoa com quem ela mantém ou manteve algum vínculo afetivo. As agressões são similares e recorrentes, estando presentes em todos os tipos de famílias, independentemente de raça, classe social, idade ou de orientação sexual de seus componentes[2,6].

"Não é possível avaliar a prevalência da violência sexual a partir das estatísticas da polícia ou de serviços de saúde que atendem estes casos, porque apenas pequena parte das mulheres agredidas denuncia o fato ou procura atendimento. Dados mais reais se obtêm por meio de inquéritos populacionais, mas estes mostram enorme variabilidade entre diferentes estudos, causada tanto pelas diferenças entre as populações estudadas como pelas distintas definições de violência sexual. Por exemplo, para muitas mulheres a violência praticada pelo seu parceiro não é considerada estupro, aceitando as normas sociais que atribuem ao homem o direito de usar o corpo da mulher ao seu arbítrio.

Levando em consideração estas limitações, revisão dos diferentes estudos em vários países desenvolvidos e não desenvolvidos do mundo indica que entre 10% e 35% das mulheres são vítimas de violência sexual alguma vez na sua vida.

No Brasil, segundo dados do 9º Anuário Brasileiro de Segurança Pública, ano 2015, 47.646 estupros foram registrados em 2014. A cada 11 minutos alguém sofreu esse tipo de

violência. Esse número pode ser ainda maior, pois a pesquisa só consegue levar em conta os casos que foram registrados em boletins de ocorrência – estimados em apenas 35% do montante real. Estamos falando de outros 65% que sequer entram nas estatísticas.[13]

A Pesquisa Nacional de Vitimização (2013) verificou que, no Brasil, somente 7,5% das vítimas de violência sexual registram o crime na delegacia. A mais recente pesquisa do gênero, de acordo com a Nota Técnica Estupro no Brasil: uma radiografia segundo os dados da Saúde (Ipea, 2014), a partir de informações coletadas em 2011 pelo Sistema de Informações de Agravo de Notificação do Ministério da Saúde (Sinan), levando-se em consideração o novo conceito de estupro, estima-se que em torno de 527 mil pessoas são estupradas por ano no Brasil e que, destes casos, apenas 10% chegam ao conhecimento da polícia. A maioria das mulheres não registra queixa por medo, constrangimento e humilhação, que possam passar ao efetuar a denúncia.[14]

Os registros do Sinan mostram ainda que, 89% das vítimas são do sexo feminino e que 70% dos estupros são cometidos por parentes, namorados ou amigos/conhecidos da vítima, o que corrobora, com os dados já colocados anteriormente.[14]

Se levarmos em consideração o número de estupros por estado, Roraima lidera, com a maior taxa de estupros registrados – 55,5 casos a cada 100 mil habitantes. Em seguida vêm Mato Grosso do Sul, com 51,3, e Amapá, com 45 (a maior taxa de registros não quer dizer que sejam os estados com a maior taxa de estupros). No outro extremo, com o menor número de registros, estão Espírito Santo (6,1), Minas Gerais (7,1) e Rio Grande do Norte (8,7) (da mesma forma, a menor taxa de registros não significa que esses Estados tenham menor taxa de estupros). Em números absolutos, São Paulo, com a maior população, está em primeiro lugar. Foram mais de 10 mil relatos de estupros no período de um ano – mais de 20% do total de casos registrados em todo o Brasil. O Rio de Janeiro responde por 12% dos casos registrados.[13]

ATENDIMENTO NAS EMERGÊNCIAS

"As vítimas da violência sexual esperam mais que a simples aplicação de protocolos. Esperam receber um atendimento digno, respeitoso e acolhedor, que as protejam da revitimização. Cabe ao médico e demais profissionais de saúde o reconhecimento de seu importante papel, com um exercício ético e responsável de medidas protetoras de sua saúde e de seus direitos humanos" [4].

Habitualmente o acolhimento é realizado pela equipe de enfermagem, estes providenciarão o atendimento pelo ginecologista, que também acolherá a paciente, avaliará se está diante de uma urgência ou não, e após isso deve realizar a anamnese, inicialmente direcionada para a tipificação da violência.

Importante questionar se o agressor utilizou além do pênis, algum tipo de objeto para penetração, observando a forma, tamanho e superfície do mesmo, pois isto poderá prever, possíveis lesões que possam colocar em risco a integridade da paciente.

Necessário lembrar que, mesmo quando o agressor não utilizou qualquer tipo de objeto estranho, ao perpetrar este ato, podem ocorrer lesões internas e/ou roturas no fundo de saco vaginal: na violência a vagina não estará preparada para o ato sexual e se manterá do tamanho habitual.

Traumatismos que apresentem sangramento importante, lesões de fundo de saco vaginal, hematomas ocultos por trauma interno e outras lesões devem ser investigadas.

A coleta cuidadosa dos dados e seu registro em prontuário, evitarão futuras indagações sobre a violência e consequentemente não ocorrerá a revitimização.

Devem ser relatados local, dia e hora da violência, tipo de relação sexual, número de agressores, o uso ou não de preservativo, se houve contato de secreções do agressor (sangue, esperma, fezes, urina, saliva ou qualquer outro tipo) com regiões de mucosas ou regiões da pele que apresentem solução de continuidade com o meio externo, observar se a paciente se encontra em idade reprodutiva, a data da última menstruação e a utilização de métodos contraceptivos no momento da violência. Este interrogatório visa orientar o ginecologista na conduta a ser tomada e nas profilaxias que devem ser realizadas, tais como: evitar uma possível gestação, profilaxia de doenças sexualmente transmissíveis não virais, hepatite B e infecção pelo HIV.

EXAME FÍSICO E GINECOLÓGICO

O exame físico tem duplo propósito: identificar as lesões que requeiram tratamento e, se possível, obter as provas materiais para dar subsídios ao sistema judicial, por isto os achados devem ser cuidadosamente documentados.

Este exame nunca deve ser realizado sem a presença de outro membro da equipe (de preferência do sexo feminino) ou alguém da família que esteja acompanhando a vítima[4].

Este exame deve incluir: observação do estado geral e sinais vitais, exame dos membros à procura de traumas, inspeção da face, couro cabeludo, pescoço, tronco, mamas, examinar o abdome, pernas, face interna das coxas e as nádegas. Anotar e classificar cuidadosamente todas as lesões traumáticas identificadas[4].

Visando descobrir uma possível lesão vesical, deve-se solicitar que a paciente colha sua urina em um frasco, para uma primeira observação macroscópica e posteriormente avaliação microscópica, lembrando de possível contaminação pelo sangue, proveniente de lesões em outras áreas.

A avaliação ginecológica completa poderá ou não ser realizada observando duas situações.

Primeira, quando a paciente já tiver sido avaliada por outro profissional no Instituto Médico Legal (IML) e colhidos os materiais necessários à medicina forense.

Nesta situação, o exame ginecológico poderá não ser realizado, visando à não revitimização, mas o questionamento sobre lesões existentes, se relatadas pelo médico perito e o exame do genital externo, deve ser efetuado.

Segunda, quando a paciente

for atendida inicialmente pelo serviço de saúde, o exame ginecológico completo estará indicado. Deve-se tomar o cuidado de preservar provas para se identificar o autor da violência e para isso, na realização do exame especular, o ginecologista deve descrever as lesões de forma detalhada e efetuar a coleta de um possível material do agressor, pois isto será utilizado como prova pelo sistema judiciário.

O ideal é que esse procedimento seja realizado pelo IML, mas em um primeiro atendimento na emergência, a recomendação do Ministério da Saúde é que a coleta seja feita em vagina e fundo de saco, por meio de *swab* ou similar, o material deve ser colocado (após secar em temperatura ambiente) em envelope de papel e lacrado.

O envelope deve ser guardado em ambiente climatizado ou idealmente em freezer, realizar também a coleta de outras amostras que possam identificar o agressor, tais como pelos, cabelo, sangue, sêmen, fragmentos de pele e/ou material sob as unhas da vítima, todos acondicionados da mesma forma descrita anteriormente[4,6].

PROFILAXIAS ANTICONCEPÇÃO DE EMERGÊNCIA

Grande parte dos crimes sexuais ocorrem durante a idade reprodutiva da mulher. O risco de gravidez varia entre 0,5% e 5%, considerando-se a aleatoriedade da violência em relação ao período do ciclo menstrual, bem como se a violência foi um caso isolado ou se é uma violência continuada[6].

A Anticoncepção de Emergência (AE) deve ser prescrita para todas as mulheres e adolescentes, sem suspeita de gravidez, que se encontrem na menacme, que tenham tido contato vaginal, certo ou duvidoso com o sêmen, independente do período do ciclo menstrual e não estiverem usando regularmente método anticonceptivo de elevada eficácia no momento da violência sexual.

A AE hormonal constitui o método de eleição devido a seu baixo custo, boa tolerabilidade, elevada eficácia, ausência de contra indicações absolutas. E deve ser realizada o mais rapidamente possível, mas utilizar somente até cinco dias após a violência sexual[6,7].

Métodos de anticoncepção de emergência hormonal

PRIMEIRA ESCOLHA:	LEVONORGESTREL
0,75 mg de levonorgestrel/comprimido	2 cp via oral (dose única)
1,5 mg de levonorgestrel/comprimido	1 cp via oral (dose única)
SEGUNDA ESCOLHA	MÉTODO DE YUZPE
AHOC com 0,05 mg de etinil-estradiol e 0,25 mg de levonorgestrel por comprimido 2 comprimidos via oral de12/12 horas - dose total de 4 comprimidos	
AHOC com 0,03 mg de etinil-estradiol e 0,15 mg de levonorgestrel por comprimido 4 comprimidos via oral de 12/12 horas - dose total de 8 comprimidos	

Comparado ao levonorgestrel, o método de Yuzpe apresenta maior taxa de falhas. A frequência e a intensidade dos efeitos colaterais também são maiores. O método de Yuzpe não deve ser empregado quando se utiliza o ritonavir, presente na profilaxia da infecção pelo HIV, pela significativa redução dos níveis séricos do etinil-estradiol no sistema microssomal hepático. Portanto, o método de Yuzpe constitui segunda escolha, reservado somente para situações excepcionais onde o levonorgestrel se encontre indisponível[7,4].

SEGURANÇA E CONTRAINDICAÇÕES

Mulheres e adolescentes podem usar a AE com segurança, mesmo aquelas com contra indicação aos anticoncepcionais hormonais orais combinados (AHOC). A única contra indicação absoluta da AE, categoria 4 da OMS, é a gravidez confirmada. Antecedente de acidente vascular cerebral, tromboembolismo, enxaqueca severa ou diabetes com complicações vasculares são classificados na categoria 2, que recomenda precauções apenas para o método de Yuzpe.

Nesses casos, a AE deve ser realizada com o levonorgestrel. A segurança da AE se explica pelo tempo muito curto de tratamento e pela baixa dose hormonal total administrada, dentro de limites farmacológicos aceitáveis. Eventos graves, como o tromboembolismo e acidente vascular, têm risco pequeno e menor que o verificado para usuárias de AHOC. Na suspeita não confirmada de gravidez e na impossibilidade deste diagnóstico no momento do atendimento, a AE deve ser obrigatoriamente realizada com o levonorgestrel exclusivo [6,7].

EFEITOS SECUNDÁRIOS

Os efeitos secundários mais frequentes da AE são as náuseas, em 40 a 50% dos casos, e o vômito, em 15 a 20%. Esses efeitos podem ser minimizados com o uso de antieméticos cerca de uma hora antes da tomada da AE. Outros efeitos podem ocorrer, embora com menor frequência: cefaleia, dor mamária e vertigens, que têm remissão espontânea nas primeiras 24 horas após o uso da AE. Se o vômito ocorrer nas primeiras 1 a 2 horas após a administração da AE, recomenda-se que a dose seja repetida. Caso o vômito ocorra novamente, dentro do mesmo prazo, recomenda-se a administração da AE por via vaginal. A mesma recomendação vale para mulheres em estado inconsciente, onde a via oral não pode ser usada[6,7].

EFICÁCIA

A eficácia da AE é elevada, com índice de efetividade médio de 75% a 80% e índice de Pearl (índice de falha) de cerca de 2%. Significa dizer que a AE pode evitar, em média, três de cada quatro gestações que ocorreriam após a violência sexual. No entanto, a eficácia da AE pode variar em função do número de horas, entre sua administração e a violência sexual. As taxas de falha do método de Yuzpe variam de 2% (0-24 horas) até 4,7% (49-72 horas). As taxas de falha do levonorgestrel variam de 0,4% (0-24 horas) até 2,7% (49-72 horas). Entre o 4° e 5° dia da violên-

cia sexual a AE ainda oferece razoável proteção, embora com taxas de falha expressivamente maiores.

A AE não provoca sangramento imediato após o seu uso e cerca de 60% das mulheres terão a menstruação seguinte ocorrendo dentro do período esperado, sem atrasos ou antecipações. Em 15% dos casos, a menstruação poderá atrasar até sete dias e em outros 13%, pouco mais de sete dias[6].

DST NÃO VIRAIS: SEM LIMITE PARA INTRODUZIR PROFILAXIA

De acordo com a Norma Técnica do Ministério da Saúde, *as doenças sexualmente transmissíveis (DST) adquiridas em decorrência da violência sexual podem implicar graves consequências físicas e emocionais. A prevalência de DST em situações de violência sexual é elevada, e o risco de infecção depende de diversas variáveis, como o tipo de violência sofrida (vaginal, anal ou oral), o número de agressores, o tempo de exposição (única, múltipla ou crônica), a ocorrência de traumatismos genitais, a idade e susceptibilidade da mulher, a condição himenal, a presença de DST e a forma de constrangimento utilizada pelo agressor.*[11]

Estudos têm mostrado que, dentre mulheres que sofreram violência sexual, 16 a 58% delas adquirem pelo menos uma DST, com taxas variáveis de infecção para cada agente específico. A prevalência de DST em grávidas que sofreram abuso sexual é maior quando comparada a não expostas a este tipo de violência.[11]

Parcela significativa das infecções genitais decorrentes de violência sexual pode ser evitada. Doenças como gonorréia, sífilis, infecção por clamídia, tricomoníase e cancro mole podem ser prevenidas com o uso de medicamentos de reconhecida eficácia. Algumas DST virais como as infecções por herpes simples e pelo papilomavírus humano (HPV) ainda não possuem profilaxias para situações de violência.[11]

Nos casos de violência sexual em que ocorra exposição crônica e repetida com o mesmo agressor, situação comum em violência sexual intrafamiliar ou quando ocorrer uso de preservativo (masculino ou feminino) durante todo o crime sexual, não se recomenda a profilaxia de DST não virais

Para evitar o uso concomitante de diversas medicações, que poderia levar a intolerância gástrica e baixa adesão, deve-se optar preferencialmente pela via parenteral para administração dos antibióticos, os quais devem ser administrados no primeiro dia de atendimento.

Pelo baixo impacto das vaginoses na saúde da mulher e por apresentar reações adversas e interações medicamentosas significativas, a administração do metronidazol é facultativa ou pode ser postergada e não é utilizado no esquema profilático das DSTs, segundo a Norma Técnica de 2012.

PROFILAXIA PARA MULHERES, ADOLESCENTES, GESTANTES E CRIANÇAS

Quadro 1. Profilaxia das DST não virais: adultos e adolescentes (>45 kg)

Profilaxia da sífilis			
Penicilina G Benzatina	2,4 milhões UI aplicar 1,2 milhões UI em cada nádega +	IM	dose única
Profilaxia da gonorréia			
Ciprofloxacina/Ofloxacina	500/400 mg +	VO	dose única
Profilaxia da clamídia e do cancro mole			
Azitromicina	1 g (2 cp de 500 mg)	VO	dose única

Segundo Norma técnica do MS 2012 – Metronidazol deve ser postergado

Profilaxia da tricomoníase			
Metronidazol	2 g (8 cp de 250 mg)	VO	dose única

Quadro 2. Profilaxia das DST não virais: gestantes, crianças e adolescentes (<45kg)

Penicilina G Benzatina (siflis)	IM	dose única
Gestantes	2,4 milhões UI	1,2 milhões em cada nádega
Crianças e Adolescentes	50 mil UI/Kg +	dose máxima: 2,4 milhões UI
Ceftriaxona (gonorreia)	IM	dose única
Gestantes		250 mg
Crianças e Adolescentes	+	125 mg
AZITROMICINA (clamidíase e cancro mole)	VO	dose única
Gestantes		1g
Crianças e Adolescentes	20 mg/kg	dose máxima: 1 g

Segundo Norma técnica do MS 2012 – Metronidazol deve ser postergado

Metronidazol (tricomoníase)		VO
Gestantes	Gestantes 250mg mg	3 vezes /dia 7 dias
Crianças e Adolescentes	15 mg/kg/dia	8/8 horas, por 7 dias, máximo: 2 g

Quadro 3. Alternativas para a profilaxia das DST não virais

Profilaxia	Gestantes	Crianças e adolescentes	Adultos
Penicilina Benzatina (sífilis)	Estearato de Eritromicina 500 mg VO cada 6 horas durante 15 dias	Estearato de Eritromicina 50 mg/Kg/dia VO cada 6 horas por 15 dias	Estearato de Eritromicina 500 mg VO cada 6 horas durante 15 dias
Ofloxacina (gonorréia)	Ceftriaxona 250mg IM dose única	Ceftriaxona 125 mg IM dose única	Ceftriaxona 250 mg IM dose única Tianfenicol 2,5 g VO dose única
Azitromicina (clamidíase)	Estearato de Eritromicina 500 mg VO cada 6 horas durante 7 dias	Estearato de Eritromicina 50 mg/Kg/dia VO cada 6 horas por 10 a 14 dias	Amoxicilina 500 mg VO cada 8 horas durante 7 dias
Azitromicina (cancro mole)	Ceftriaxona 250 mg IM dose única, **ou** Estearato de Eritromicina 500 mg VO cada 6 horas durante 7 dias	Ceftriaxona 125 mg IM dose única	Ceftriaxona 250 mg IM dose única

Segundo Norma técnica do MS 2012 – Metronidazol deve ser postergado

Metronidazol (tricomoníase)	Secnidazol **ou** Tinidazol 2,0 g VO dose única	Secnidazol 10mg/kg VO dose única	Secnidazol **ou** Tinidazol 2,0 g VO dose única

O uso da ofloxacina é contra indicado em crianças, em adolescentes e com peso menor que 45 kg. Em grávidas contra indicam-se tianfenicol e quinolonas.

Em indivíduos com história comprovada de hipersensibilidade aos medicamentos de primeira escolha, especialmente penicilina, as drogas de primeira escolha poderão ser substituídas por alternativas em caso de contra indicação, conforme Quadro 3.

IMUNOPROFILAXIA CONTRA A HEPATITE B

A Imunoglobulina humana anti hepatite B (IGHAHB) está indicada em casos de violência sexual nos quais ocorra exposição ao sêmen, sangue ou outros fluidos corporais do agressor até o 14º dia, embora seja recomendada a aplicação nas primeiras 48 horas após a agressão. A condição sorológica deve ser avaliada e não existe necessidade de ser realizada, se o esquema vacinal estiver completo ou sorologia positiva indicando proteção. O esquema completo de vacinação (três doses) induz imunidade em 90% a 95% dos casos. Em condições de desconhecimento ou dúvida sobre o status vacinal, a profilaxia deverá ser administrada[6,8]. A gravidez, não contra indica a imunização para a hepatite B e nem a oferta de IGHAHB, mas recomenda-se postergar a vacinação para depois do 3º trimestre.[6,8].

As mulheres em situação de violência sexual não protegidas con-

tra a Hepatite B, devem receber dose única de (IGHAHB), na dose de 0,06 ml/kg, IM, em sítio de aplicação diferente da vacina, que deve ser realizada IM em deltoide no tempo 0, 1 e 6 meses após a violência sexual. No caso de o volume a ser administrado da IGHAHB ultrapassar 5 ml, deve-se dividir a aplicação em duas áreas corporais diferentes.

Não deverão receber a imunoprofilaxia contra hepatite B os casos de abuso crônico, praticado pelo mesmo agressor, mulheres cujo agressor seja sabidamente vacinado e quando ocorrer uso de preservativo, masculino ou feminino, durante o crime sexual[6,8].

Os eventos adversos da imunoglobulina humana anti-hepatite B são raros e quando ocorrem incluem febre, dor no local da aplicação e excepcionalmente, reações alérgicas. Não há registro de eventos adversos severos.

A administração da vacina e da imunoglobulina humana anti-hepatite B é segura e bem tolerada pelas mulheres, em qualquer idade[6].

Em exposições com paciente-fonte infectado pelo vírus da hepatite C e naqueles com fonte desconhecida, está recomendado somente o acompanhamento.

PROFILAXIA DA INFECÇÃO PELO HIV

A infecção pelo HIV é uma das grandes preocupações para a maioria das mulheres em situação de violência sexual. Os estudos existentes indicam que o risco de transmissão em casos de violência sexual está entre 0,8 e 2,7%[6,8,12] A possibilidade de infecção pelo HIV, à semelhança do que ocorre com as DST, depende de vários fatores, entre elas destacam-se: Os tipos de exposição sexual (anal, vaginal, oral); o número de agressores; a susceptibilidade da mulher; rotura himenal; exposição a secreções contaminantes e/ou sangue; presença de DST ou úlcera genital; a carga viral do agressor e o início da profilaxia antirretroviral (ARV), quando indicada. Pela escassa lubrificação vaginal, o trauma genital com lacerações pode chegar a 40% nas mulheres violentadas, índice elevado se comparado aos 5% nas situações de sexo consentido, este fato contribui para elevar os riscos de infecção[6].A prescrição da quimioprofilaxia pós-exposição sexual ao HIV nos casos de violência, não pode ser feita como rotina e aplicada, indiscriminadamente, a todas as situações.

CRITÉRIOS PARA RECOMENDAÇÃO DE PROFILAXIA PÓS-EXPOSIÇÃO SEXUAL AO HIV		
RECOMENDADA		
Penetração vaginal e/ou anal desprotegida com ejaculação sofrida há menos de 72 horas		
INDIVIDUALIZAR DECISÃO	Penetração oral com ejaculação	
NÃO RECOMENDADA		
Penetração oral sem ejaculação	Uso de preservativo durante toda a agressão	
Agressor HIV negativo	Violência sofrida há mais de 72 horas	Abuso crônico (mesmo agressor)

Em situações de exposição envolvendo sexo oral exclusivo, mesmo com ejaculação dentro da cavidade oral, a transmissão do HIV é rara, mas já foi descrita, portanto a relação risco-benefício deve ser cuidadosamente considerada e a decisão, individualizada: observar a presença de lesões na cavidade oral, o conhecimento do status sorológico do agressor e levar em consideração o desejo da vítima em realizar a profilaxia[6].

A testagem para HIV do agressor utilizando os testes rápidos não deve retardar o início da profilaxia ARV, mas deve ser feita sempre que possível, mesmo após o início da quimioprofilaxia, para tomada de outra decisão terapêutica.

Caso o resultado seja negativo, a quimioprofilaxia antirretroviral não deve ser realizada ou deve ser interrompida. Nesses casos, a possibilidade de soroconversão recente ("janela imunológica"), sem a presença de sintomas de infecção aguda, é extremamente rara[6].

A profilaxia ARV para o HIV deve ser considerada uma emergência e iniciada imediatamente após a violência, ainda nas primeiras 24 horas. A prescrição no atendimento inicial é para 7 dias, devendo a paciente ser encaminhada aos centros de referência DST/AIDS, onde será completado o tratamento de 4 semanas.

Vale ressaltar que a maioria dos antirretrovirais comumente utilizados causa efeitos adversos, principalmente relacionados ao sistema gastrointestinal. Portanto, caso exista necessidade, pode ser necessário o manejo sintomático, com o uso de antieméticos e/ou outros medicamentos. [6,12]

ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO DE PROFILAXIA PARA HIV

A definição de apenas um esquema preferencial é importante, porque tal simplificação facilita a realização da avaliação de risco e a prescrição da profilaxia em diferentes serviços de saúde, inclusive por profissionais que não são especialistas no assunto. A preferência por tenofovir (TDF) + lamivudina (3TC), é baseada em dados comparativos de estudos de terapia antirretroviral, e de Profilaxia Pós-exposição (PEP). Além disso, estudos randomizados comparando TDF+3TC e AZT+3TC como parte do esquema de primeira linha da terapia antirretroviral identificaram um risco inferior de descontinuação do tratamento e de efeitos adversos. Em relação à escolha da terceira droga do esquema de profilaxia, as evidências científicas são menos claras. Dez estudos avaliaram lopinavir/ritonavir (LPV/r) atazanavir/r (ATV/r), darunavir/r (DRV/r) e raltegravir (RAL) como parte da profilaxia com três drogas. Tamanhos amostrais pequenos e baixa qualidade dos estudos não permitiram chegar a uma preferência clara entre esses medicamentos. Considerando a tolerabilidade e a proporção das pessoas que completam a profilaxia, a escolha é baseada nas questões relacionadas à preferência, aos custos e a disponibilidade.[12]

A opção pelo ATV/r como terceira droga para a composição do esquema, baseia-se na possibilidade de administração em dose única diária, o que pode apresentar impacto positivo na adesão à profilaxia, fator primordial para sua eficácia. Reforça-se contudo, a necessidade de orientações

para a pessoa exposta sobre a possibilidade de icterícia, de curso benigno, que ocorre em cerca de 4% dos pacientes, ressaltando que não se deve interromper a medicação, em função desse evento adverso.[12] Nos casos em que o agressor é sabidamente HIV positivo e está em tratamento antirretroviral, a estruturação do esquema para profilaxia deverá ser individualizada[6].

Quadro 1 – Apresentações de antirretrovirais mais utilizados para a profilaxia do HIV na Violência Sexual e Posologias

Medicamento	Apresentação	Posologia
Zidovudina (AZT)/Lamivudina (3TC)*	Comprimido de 300mg/150mg	1 comprimido VO 2 x ao dia
Tenofovir (TDF)/Lamivudina (3TC)*	Comprimido de 300mg/300mg	1 comprimido VO 1 x ao dia
Atazanavir (ATV)/Ritonavir(r)	Comprimido de 300mg/ Comprimido de 100mg	1 comp. +1comp. VO 1 x ao dia
Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)	Comprimido de 200mg/50mg	2 comprimidos VO 2 x ao dia
*Nota – TDF/3TC e AZT/3TC estão disponíveis na apresentação de dose fixa combinada (DFC), sendo estas as apresentações preferenciais		

Quadro 2 - 1º Escolha - Pode ser utilizado na gestação

ESQUEMA DE PROFILAXIA	
Tenofovir(TDF)/Lamivudina 300mg/300mg	1 comprimido VO 1x ao dia
Atazanavir (ATV)/Ritonavir(r) 300mg/100mg	1 comprimido + 1 comprimido (termoestável) VO 1x ao dia

Esquemas Alternativos	
TDF contraindicado	AZT/3TC (DFC) + ATV/r
ATV/r contraindicado	TDF/3TC (DFC) + LPV/r
	AZT/3TC (DFC) + TDF
A duração da Profilaxia é de 28 dias	

Nos casos em que o TDF não é tolerado ou é contraindicado, a combinação de AZT+3TC é recomendada como alternativa. Observe-se que para contraindicações ou recomendações de outros esquemas, consultar o documento: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Antirretroviral Pós-Exposição de Risco à Infecção pelo HIV – Atualizado 2015.12

A PROFILAXIA DO HIV EM GESTANTES E ALEITAMENTO MATERNO

A decisão de oferecer a Profilaxia à mulheres grávidas ou que estejam amamentando deve ser baseada nas mesmas considerações que se aplicam a qualquer outra pessoa que tenha sido exposta ao HIV. Nenhum dos antirretrovirais recomendados no esquema preferencial (TDF, 3TC, ATV/r) são contraindicados em gestantes.[12] As mulheres que estejam amamentando devem ser esclarecidas sobre os riscos potenciais de transmissão do HIV pelo leite materno. Em tais situações, deve-se orientá-las para a interrupção da amamentação.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

A indicação de exames laboratoriais inespecíficos deve levar em consideração as condições de saúde preexistentes da pessoa exposta e a toxicidade conhecida dos antirretrovirais indicados para profilaxia. É importante destacar que já foi relatado aparecimento de diabetes mellitus, exacerbação de diabetes mellitus preexistente e hiperglicemia, durante a farmacovigilância da pós-comercialização em pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA), que receberam tratamento com inibidores da protease. Pode ser necessário ajustar as doses de insulina ou de hipoglicemiantes orais para o tratamento desses eventos adversos. Recomenda-se a realização de hemograma completo, transaminases, ureia, creatinina e glicemia como solicitação mínima de exames laboratoriais, esses exames laboratoriais devem ser realizados no início da profilaxia, duas semanas após a introdução desta, e, quando necessário, a critério médico.[12]

Deve ainda ser solicitada no tempo zero a sorologia para Sífilis, Hepatite B e C, HIV (Chlamydia, Gonorreia, Trichomonas e HPV, se disponíveis). Além do TIG e exames de imagem que se fizerem necessários[6].

ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL

Recomenda-se o seguimento após 7 dias (avaliação precoce e suporte à paciente), ao final 2 e 4 semanas, para acompanhar a terapia antirretroviral instituída. Após 4 semanas, se houver atraso menstrual, pesquisar possível gestação.

O quadro abaixo mostra sequência temporal do seguimento laboratorial, para avaliação de possíveis conversões sorológicas e outras alterações.

ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL					
Exame	Admissão	2 semanas	6 semanas	3 meses	6 meses
HIV 1 e 2	sim		sim	sim	sim
Hepatite B	sim			sim	sim
Hepatite C	sim			sim	sim
Siflis	sim		sim	sim	
Conteúdo Vaginal	sim	sim**		sim	
HC , TGO e TGP	sim	sim			

Fonte: Ministério da Saúde: Prevenção e Tratamento dos Agravos Resultantes da Violência Sexual 2010

A avaliação do conteúdo vaginal compreende a coleta de material para a realização de exame bacterioscópico e de cultura da secreção vaginal.

Repetir com duas semanas se paciente apresentar clinica**

Na eventualidade de confirmar-se uma gestação pós-violência sexual, serviços seguros de interrupção devem ser oferecidos para a livre decisão da mulher, sem colocar obstáculos burocráticos que limitem seus direitos[4].

ORIENTAÇÕES ESPECÍFICAS PARA A EQUIPE MULTIPROFISSIONAL NO ATENDIMENTO ÀS PACIENTES VÍTIMAS DE VIOLÊNCIA SEXUAL

- Acolhimento às pacientes, exame e avaliação das possíveis lesões sofridas e instituir seu tratamento adequado. Prescrição das medicações visando a: Anticoncepção de Emergência, Profilaxia das DST, Profilaxia da Hepatite B e Profilaxia do HIV, conforme o caso.
- Anticoncepção de Emergência (dar preferência à medicações contendo Levonorgestrel) Preferível utilizar dentro do período de 72 horas, mas pode ser utilizada até 5 (cinco) dias.
- Profilaxia para DST (observar as receitas padronizadas) Não existe o limite de 72hs, para utilização das medicações.
- Profilaxia da Hepatite B: Avaliar a necessidade da Imunoglobulina e Vacina para Hepatite B, (só não prescrever a medicação, se a paciente já tiver realizado avaliação sorológica e estiver protegida) Preferível utilizar até 72hs, podendo ser utilizada, segundo orientação do Ministério da Saúde até 14 dias.
- Profilaxia do HIV: Orientar quanto à indicação da TARV e seus possíveis efeitos colaterais, fornecer a receita pré elaborada e o KIT de medicamentos (suficiente para 7 dias), não esquecendo de encaminhar as pacientes ao centro de referência (DST/AIDS) para continuidade do tratamento por 28 dias.
- Encaminhar para o Serviço Social (através da enfermagem)
  Horário normal: Diretamente com o Serviço Social
  Horários especiais: (sábados, domingos e feriados)
  Encaminhamento através do receituário.
- Solicitação dos exames de rotina iniciais (Hemograma Completo, TGO e TGP), inclusive TIG (ou BHCG) se for o caso.

Obs: Orientar a paciente para efetuar o Boletim de Ocorrência e comparecer ao IML, auxiliando os orgãos de Segurança na identificação do(s) agressor(es), mas esclarecer que isto não é obrigatório e deve ser realizado desde que as condições psicológicas e emocionais da paciente o permitam, obviamente levando-se em conta cada caso.

Receituário para profilaxia de gestação, DST e hepatite B nos casos de violência sexual - À disposição dos ginecologistas nos hospitais da rede de Saúde do Distrito Federal

GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL - SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE BRASÍLIA

RECEITUÁRIO
ATENDIMENTO Á VÍTIMAS DE VIOLENCIA SEXUAL – ADULTOS >45 KG.

Nome:	REG:
Unidade Saúde Hospital Materno infantil de Brasília (HMIB) Clínica Emergência do Centro Obstétrico	

1) **LEVONORGESTREL (Anticoncepção de Emergência)____________________ 02 Cps**
   Tomar 1 Cp. V.O de 12/12 hs (ou 02Cps V.O. Dose única).
2) **CEPTRIAXONE 250 mg ____ 02 Fr.**
   Aplicar I.M. Dose Única.
3) **AZITROMICINA 500mg V.O. ______________________________________ 02 Cps**
   Dose única.
4) **METRONIDAZOL 250 mg ____ 08 Cps**
   Tomar 8 cps. V.O. (Dose Única) A administração profilática do metronidazol é facultativa ou pode ser postergada para prevenir efeito antabuse. Contra indicado no 1º trimestre de gestação.
5) **BENZETACIL G BENZATINA 1,2 Milhões UI. _________________________ 2.4 Milhões**
   1,2 milhão em cada nádega, dose única.

Esquema Alternativo:
ERITROMICINA 500mg de 6/6 horas ___________________________________ 60 cps.
V.O. de 6/6 horas durante 15 dias.

Obs:

1. **Verificar história de hipersensibilidade aos medicamentos;**
2. **Caso haja hipersensibilidade aos itens 02 e 03 da prescrição, pode-se substituir por CIPROFLOXACINA 500mg V.O. Dose única, e que a paciente não esteja gestante;**

Profilaxia da Hepatite B

1. **IGHAHE (0,06 ml/kg)__________ml(dose máxima 5 ml.) Dose única.**
   Aplicar I.M. profunda (de preferência dentro de 72 h ou máximo até 14 dias)
2. **VACINA CONTRA HEPATITE B (cada dose = 1 ml)_________________3 doses.**
   Aplicar 1º dose na consulta, a 2º com 30 dias e a 3º com 6 meses, a serem tomadas no centro de saúde de escolha.

OBS: A IGHAHE deve ser administrada em todas as vítimas de violência sexual não imunizadas ou com esquema incompleto.

DATA: / / ____
ASSINATURA E CARIMBO

20

Receituário para profilaxia de gestação, DST e hepatite B nos casos de violência sexual - À disposição dos ginecologistas nos hospitais da rede de Saúde do Distrito Federal



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL - SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE BRASÍLIA
RECEITUÁRIO
ATENDIMENTO ÀS VÍTIMAS DE VIOLÊNCIA SEXUAL – ADULTOS > 45KG

PROFILAXIA DE AIDS

O esquema único deverá ser utilizado em todas as situações: exposição ocupacional, exposição sexual consentida ou violência sexual.

1 – Tenofovir 300 mg + Lamivudina 300 mg (2 em 1)________________________07 Cp
Tomar 01 Comprimido via oral por dia.

2 – Atazanavir 300 mg ____07 Cp
Tomar 01 Comprimido via oral por dia.

3 – Ritonavir 100 mg ____07 Cp
Tomar 01 Comprimido via oral por dia.

Obs:
- Para esquemas alternativos, consultar o verso do Formulário de Solicitação de Medicamentos.
- Devido à redução da eficácia das medicações, protetores gástricos não devem ser utilizados durante o tratamento.
- Orientar a paciente quanto a necessidade de procurar o Centro de Referência DST/AIDS para retirar o restante do tratamento (28 dias), uma vez que o hospital disponibiliza medicação para apenas 7 dias.

DATA: / / ____
ASSINATURA E CARIMBO

NOTIFICAÇÃO DA VIOLÊNCIA CONTRA MULHER

Em 24 de novembro de 2003, a Lei n° 10.778, do Governo Federal "estabelece a notificação compulsória, no território nacional, do caso de violência contra a mulher que for atendidos em serviços de saúde públicos ou privados".
§1°, "Para os efeitos desta Lei, deve-se entender por violência contra a mulher qualquer ação ou conduta, baseada no gênero, que cause, dano, sofrimento físico, sexual ou psicológico, e até a morte da mulher"[2].

O profissional que identificar algum caso de violência deverá preencher a ficha de notificação e encaminhar ao Serviço Social ou Programa de Prevenção de Acidentes e Violências - PAV da sua unidade de saúde, conforme determina legislação:

O Ministério da Saúde instituiu a Portaria nº 1.968/GM de 25 de outubro de 2001, estabelecendo que os responsáveis técnicos de todas as entidades de saúde integrantes ou participantes do SUS, notifiquem aos Conselhos Tutelares da localidade, os casos de suspeita ou confirmação de maus-tratos contra crianças e adolescentes atendidos nestas entidades [11,2].

A obrigatoriedade da notificação está assegurada também pelo Conselho Federal de Medicina e por alguns Conselhos Regionais. O Parecer nº 815/97 do Conselho Federal de Medicina descreve: "O médico tem o dever de comunicar às autoridades competentes os casos de abuso sexual e maus-tratos, configurando-se como justa causa a revelação do segredo profissional". A Lei Nº 12.251, de 9 de fevereiro de 2006, do Conselho Federal de Medicina, dispõe sobre a obrigatoriedade do procedimento de Notificação Compulsória da Violência Contra a Mulher, atendida em serviços de urgência e emergência, e a criação da Comissão de Acompanhamento da Violência Contra a Mulher, na Secretaria da Saúde.

"A comunicação à autoridade competente não acarreta infração ética por parte do médico, não se configurando, assim, violação do segredo profissional"[2].

É através da notificação que se cria o elo entre a área da saúde e o sistema legal, além de permitir também o dimensionamento epidemiológico da violência[2].

CONCLUSÃO

A Violência Sexual contra a mulher é um dos problemas que muitas vezes se manifesta através de outros sintomas. É preciso atenção, não só quando atendemos um caso de violência, onde a história por si só, nos dá o diagnostico de imediato, mas principalmente para aqueles casos em que a violência acontece onde deveria ser um espaço seguro, mas acaba se transformando em um "espaço de sofrimento, dentro do próprio lar".

O médico ginecologista é aquele do qual a mulher espera maior capacidade de compreender e de tratar seu problema, mas uma grande parte destes especialistas não teve a oportunidade de se preparar para atender de forma adequada estas mulheres[4].

Cada um de nós deve assumir a responsabilidade de contribuir para essa transformação.

Referências

1. Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Atenção Humanizada ao Abortamento: Norma Técnica 2010, Ministério da Saúde, Brasília - DF

2. Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. Manual para Atendimento às Vítimas de Violência na Rede de Saúde Pública do Distrito Federal. Brasília: Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, 2008.

3. Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Aspectos jurídicos do atendimento às vítimas de violência sexual: perguntas e respostas para profissionais de saúde. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2010.

4. Faúndes A, Rosas CF, Bedone AJ, Orozco LT. Violência sexual: procedimentos indicados e seus resultados no atendimento de urgência de mulheres vítimas de estupro. Rev Bras Ginecol Obstet. 2006;28(2):126-35.

5. Ballone GJ, Ortolani IV. Violência Doméstica [Internet]. [acesso em 2011 Jan 05]. http://virtualpsy.locaweb.com.br/destaque_janela.php?cod=236&cor=#C8D7EA

6. Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Prevenção e tratamento dos agravos resultantes da violência sexual contra mulheres e adolescentes: Norma técnica. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2010.

7. Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Anticoncepção de emergência: perguntas e respostas para profissionais de saúde. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2010.

8. Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. Manual de Prevenção e Tratamento dos Agravos Resultantes da Violência Sexual. Brasília: Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, 2008.

9. Loutfy MR, Macdonald S, Myhr T, Husson H, Du Mont J, Balla S, et al. Prospective cohort study of HIV post-exposure prophylaxis for sexual assault survivors. Antiviral therapy. 2008;13(1):87-95. PubMed PMID: 18389902. Epub 2008/04/09. eng. 1

10. Bates C K, Evaluation and management of adult sexual assault victims | last updated: Aug 12, 2016

11. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde Departamento de Ações Programáticas Estratégicas – Manual de prevenção e tratamento dos agravos resultantes da violência sexual contra mulheres e adolescentes
Norma Técnica 2012 – 3º edição atualizada e ampliada
http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/prevencao_agravo_violencia_sexual_mulheres_3ed.pdf

12. Ministério da Saúde - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Antirretroviral Pós-Exposição de Risco à Infecção pelo HIV 2015, Brasilia – DF

http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58168/pcdt_pep_20_10_1.pdf
13. Anuário Brasileiro de Segurança Pública 2015 - Fórum Brasileiro http://www.forumseguranca.org.br/storage/download//anuario_2015.retificado_.pdf
14. IPEA –Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada – Nota Técnica - Estupro no Brasil: uma radiografia segundo os dados da Saúde – Março 2014 http://www.compromissoeatitude.org.br/wp-content/uploads/2014/03/IPEA_estupronobrasil_dadosdasaude_marco2014.pdf



DISFUNÇÕES SEXUAIS

Sylvia Maria Oliveira da Cunha Cavalcanti
Patrícia da Cunha Cavalcanti Alarcão
Paulo Roberto da Cunha Cavalcantti

As disfunções sexuais femininas deixam de ser diagnosticadas, muitas vezes, por inibição da paciente, que não apresenta a queixa, ou do médico, que se constrange em investigar. Quadros geralmente interferem na qualidade de vida

40 Disfunções sexuais

Sylvia Maria Oliveira da Cunha Cavalcanti
Patrícia da Cunha Cavalcanti Alarcão
Paulo Roberto da Cunha Cavalcantti

INTRODUÇÃO

A sexologia é uma ciência recente, voltada ao estudo da sexualidade. A sexualidade humana é fruto da união de várias ciências: a biologia, a psicologia e a sociologia.

A sexualidade humana é derivada da biologia e todos os seres vivos nascem com um potencial herdado para exercer a atividade sexual diante de um estimulo sexual efetivo. Vale, no entanto ressaltar que o que é atrativo e desejável para um individuo não o é necessariamente para todos os outros. Da mesma forma que o potencial genético apresenta variações, a resposta sexual pode se apresentar sob diferentes formas em cada ser humano.

Contudo, os aspectos biológicos não são os únicos determinantes, pois embora todos os seres humanos tenham o potencial de dar uma resposta adequada, desde que possuam um organismo hígido, há também as influências psicológicas e socioculturais do meio onde vive.

Os comportamentos humanos são aprendidos e esta aprendizagem está diretamente relacionada à cultura vigente na sociedade em que estão inseridos. Além da influência, é fundamental compreender a relevância das vivências passadas e todos os sentimentos que estas provocam.

Os comportamentos humanos estão intimamente ligados a uma série de variáveis que podem interferir positiva ou negativamente, bem como a existência de reforços que mantenham os comportamentos.

Especificamente no campo da sexualidade, a manutenção dos comportamentos sexuais depende de reforços anteriores, ou seja, um bom sexo reforça que se mantenha o desejo e que se busquem novas situações de prazer. Por outro lado, se uma relação sexual acarreta desconforto, culpa ou insatisfação, a tendência natural é um desinteresse progressivo para essa atividade.

Quando se fala em disfunção sexual, é preciso entender que nem sempre esta terminologia está sendo aplicada da forma correta. O conceito de disfunção sexual diz respeito ao comprometimento da função sexual considerada normal, ou à ausência da função esperada. A disfunção sexual é um bloqueio total ou parcial da resposta psicofisiológica da sexualidade.

A definição de disfunção, desvios e inadequação sexual é fundamental para uma boa compreensão do que seja cada uma delas. As disfunções, como já foi dito, são modificações na função do órgão ou nas etapas do ciclo da resposta sexual - trata-se de um conceito biológico.

Os desvios são todos os comportamentos sexuais que fogem ao chamado "normal" para a sociedade onde o individuo vive, tratando-se portanto de um conceito sociológico. Por fim, as inadequações são todas as

alterações que causem *distress* ao seu portador, seja em relação ao seu próprio desempenho ou ao desempenho de seu parceiro.

As disfunções de que trata este capítulo podem ter etiologias orgânicas ou psíquicas, mas sempre, independentemente da sua origem, manifestam-se como uma síndrome psicossomática.

Para se compreender a origem das disfunções, é necessário saber as fases da resposta sexual humana e quais os possíveis bloqueios que podem alterar essas fases, sendo eles os elementos causadores das disfunções.

Diversas foram as classificações adotadas ao longo dos anos com o intuito de explicar o desencadeamento das reações fisiológicas que ocorrem no corpo durante o ato sexual.

A primeira classificação foi proposta por Havelok Ellis[9], no inicio do século XX. Ele estabeleceu que a resposta sexual humana se dividisse em duas fases: a primeira, de tumescência, quando ocorreria um acúmulo de sangue na região genital. E a segunda, de desintumescência, quando o corpo voltaria às funções basais.

Na década de 60, o casal de fisiologistas Master e Johnson[12] realizou várias pesquisas cientificas e concluiu que a resposta sexual humana se dividia em quatro fases: a fase da excitação, em que o organismo reage a um estimulo considerado sexualmente efetivo; a do platô, caracterizada pelo nível máximo de excitação; a do orgasmo - um ato reflexo, que ocorre ao nível do 1/3 externo da vagina na chamada plataforma orgásmica -, caracterizado por contrações de 0,8 seg, provocando sensação de bem estar e prazer; e por fim a fase de resolução, na qual o corpo retorna a suas condições basais.

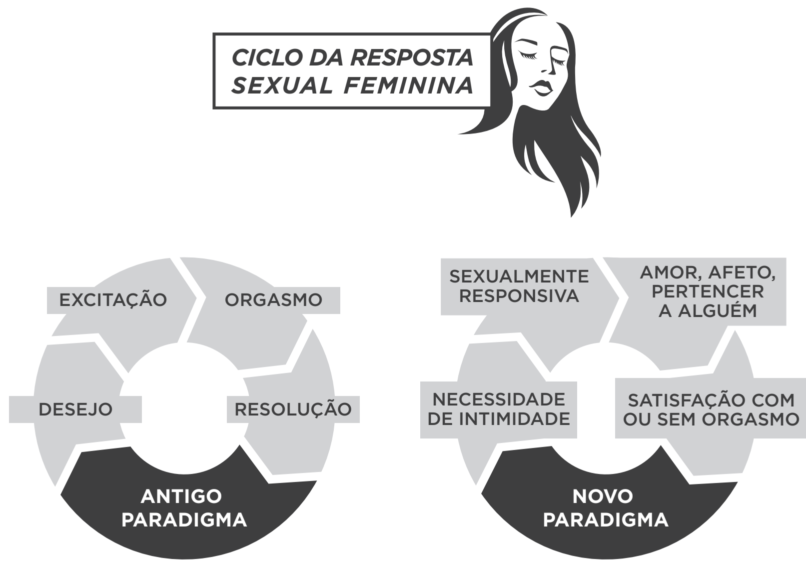
Na década de 70, a Dra. Ellen S. Kaplen[10], da Universidade de Nova York, propôs uma mudança na classificação anterior, adicionando a fase do desejo como a que antecede os fenômenos físicos: seria chamada de fase de comportamento encoberto, que é mediada pelos neuro transmissores sem expressões orgânicas visíveis. Propôs ainda a união das fases de excitação e platô em uma só, a nova fase da excitação. E, por fim, conservou a fase do orgasmo.

Na década de 80, o casal Brasileiro Cavalcanti & Cavalcanti propôs uma nova remodelação, que seria uma união das propostas de Master e Johnson e da Kaplan, ficando a resposta sexual assim subdividida: fase da apetência, ou seja, uma fase de comportamento encoberta, que se inicia quando identificamos algo ou alguém como sexualmente atrativo e onde acontece uma série de reações neuroquímicas mediada pelos neurotransmissores. Entre estes,, o mais importante é a dopamina, que ativa o sistema renina – angiotensina, a vasopresina e os hormônios sexuais. A ativação de todo este cortejo neuroquímico se dá por meio dos cinco sentidos, que estimulam o sistema límbico. A segunda fase, a da excitação, por sua vez é caracterizada principalmente pelos fenômenos vasocongestivos.

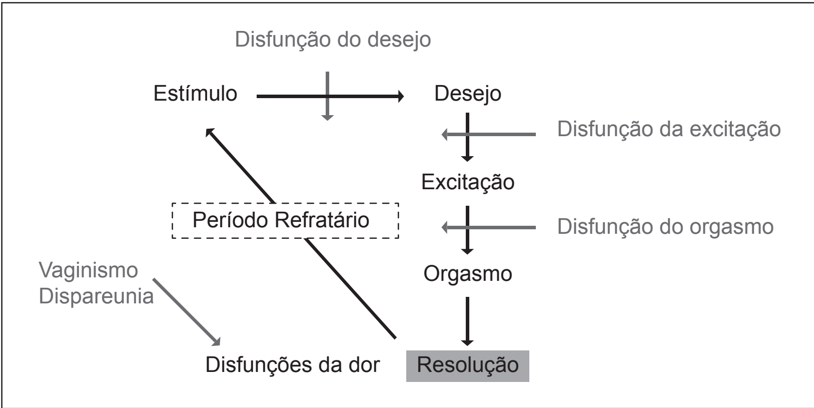
Na mulher, o evento mais importante é a lubrificação, que é decorrente da transudação dos vasos.

Após a fase de excitação vem a fase do orgasmo, caracterizada pelo predomínio dos fenômenos miotôni-

cos. O orgasmo é sentido na vagina embora seja desencadeado no clitóris. Caracteriza-se por contrações involuntárias de 0,8 segundos e por fim acontece a fase da resolução - o retorno às condições basais. No início do século XXI, a Dra Rosemary Bason[9], uma psiquiatra canadense, propôs uma mudança no paradigma das fases da resposta sexual feminina. Ela propôs que a resposta poderia ser a já conhecida resposta linear, mas também poderia assumir uma forma cíclica, como poderemos ver no esquema abaixo:



Fonte: Dra. Rosemary Basson - 2000



Segundo Rosemary Bason, nem sempre o desejo sexual nas mu,-lheres ocorre de forma espontânea. Às vezes as mulheres buscam o sexo apenas para satisfazer sua necessidade de intimidade: tornando-se sexualmente receptivas, vão em busca de amor, afeto e na sensação de pertencer a alguém. Neste caso, nem sempre a relação necessita culminar em orgasmo e, no entanto, ser uma relação sexual extremamente agradável e prazerosa.

Ciente dos conhecimentos sobre as fases das respostas sexuais e entendendo que as disfunções ocorrem em decorrência de bloqueios que possam ocorrer em cada uma destas fases, podemos, por meio do esquema a seguir, melhor visualizar todas as possíveis disfunções e prováveis consequências.

As disfunções da fase do desejo se subdividem em: inapetência, que é a falta absoluta de desejo; no desejo sexual hipoativo, que é uma necessidade sexual reduzida em relação ao chamado padrão "normal", ou a hiperapetência, que é um comportamento de compulsão sexual, no caso dos homens tomando o nome de satirismo ou dom juanismo, e no das mulheres, o de ninfomania.

As disfunções da fase da excitação feminina se caracterizam pelo déficit de lubrificação e a dos homens, em déficit eretivo. Estes déficits eretivos podem assumir desde um padrão leve a moderado até o severo. Neste último caso, o portador apresenta uma total incapacidade de manter a ereção.

A disfunção da fase do orgasmo na mulher é a anorgasmia, que pode ser situacional ou total; e no homem ocorrem os bloqueios que causam as alterações da ejaculação, a ejaculação precoce, retardada ou retrógrada.

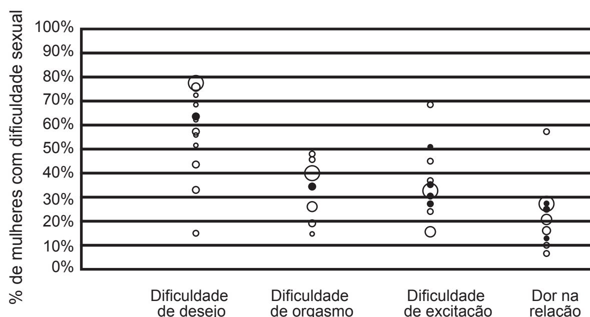
No entanto, existem duas disfunções a que os portadores são responsivos adequadamente em todas as fases, porém a dor e o desconforto os afastam da atividade sexual. É o caso da dispareunia e do vaginismo, as chamadas disfunções da dor. A dispareunia é definida como dor ao coito ou relação coital dolorosa e pode ocorrer em homens ou mulheres. O vaginismo atinge só as mulheres. Esta disfunção se caracteriza por uma contração involuntária da musculatura dos músculos pubo coccígenos e afins, impedindo total ou parcialmente o coito, ou até mesmo o exame ginecológico transvaginal. O vaginismo é uma disfunção de causa cem por cento psicológica. Ela pode ser decorrente de outras disfunções - na verdade todas as disfunções podem induzir outras disfunções.

EPIDEMIOLOGIA

É muito difícil fixar com precisão a incidência das várias disfunções nos diferentes grupos humanos. Como se sabe, certos aspectos culturais podem predispor as pessoas ora a um tipo de disfunção, ora a outro. Por outro lado as diferenças de nomenclatura, as dificuldades de coleta de material estatisticamente significante, os preconceitos ainda existentes e o próprio caráter estritamente pessoal do problema, têm contribuído de forma bastante incisiva, para que se ponha em dúvida a confiabilidade das incidências apresentadas.

Para Masters e Johnson[12], 50% dos casais americanos são portadores de alguma disfunção sexual. Eles afirmavam que um clínico geral se depara pelo menos com três problemas sexu-

ais por semana; Wiener relata que tais dificuldades incidem em cerca de 75% dos que procuram um especialista em ciências do homem. Nas clássicas estatísticas de Kinsey e cols, cerca de 5% das mulheres casadas jamais apresentaram orgasmo, e entre as restantes, alta era a incidência daquelas que só tinham orgasmos eventuais. Na atualidade alguns trabalhos com bastante significado estatístico têm sido realizados em diversas partes do mundo, visando identificar a frequência das disfunções sexuais, e dentre estes apresentamos o resultado obtido através de um excelente trabalho de meta-análise realizado pelo Dr Clayton A.H, e publicado no Sexo J Med 2006; 3:589-95 in ABDO 20001. Este trabalho foi composto por um conjunto de 11 trabalhos realizados nos Estados Unidos, na América Central e na Europa.



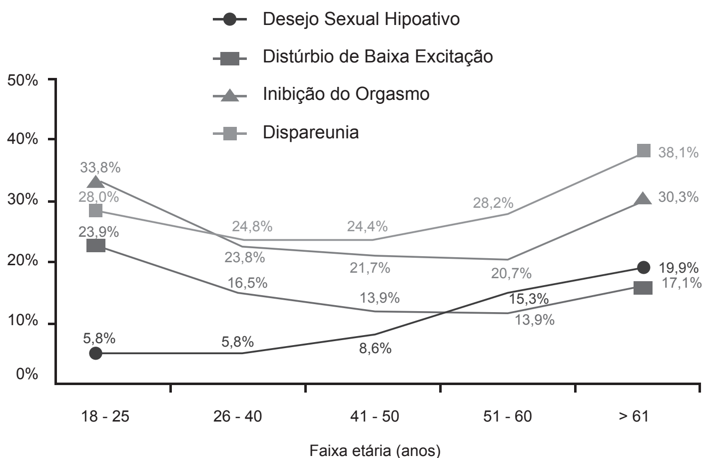
Estudo de meta-análise multicêntrico com 25.000 mulherers-2006 Clayton A.H.

Este gráfico retrata o resultado obtido pelo estudo de meta-análise onde foram comparadas as prevalências dos diversos tipos de disfunções sexuais da população feminina, onde o símbolo (○) representa os dados provenientes de um único estudo. A área de cada círculo é proporcional ao tamanho da amostra do estudo. O símbolo (●) representa a média ponderada de todos os resultados para cada tipo de dificuldade sexual observada.

A distribuição das disfunções sexuais dentro de populações específicas foi analisada levando-se em consideração uma análise de 11 estudos epidemiológicos, que representavam mais de 25.000 indivíduos. Os autores descobriram que entre as mulheres pesquisadas foi relatado que 64% apresentavam dificuldade de desejo, 31% experimentaram dificuldade de excitação, 35% tinham dificuldade na obtenção do orgasmo e 28% relataram dor na relação.

No Brasil, um excelente trabalho epidemiológico realizado pela psiquiatra paulista Carmita Abdo[1], apresentou os seguintes resultados, com relação às disfunções sexuais femininas, em um grupo de aproximadamente 2500 mulheres.

Disfunções Sexuais Femininas



Abdo CHN. Descobrimento Sexual do Brasil. Summus, 2004 Apolo Ell Lllly Brasil

O que chama a nossa atenção é a prevalência de distúrbios da inibição no orgasmo em mulheres com menos de 25 anos, o que nos leva a crer ser em decorrência da falta de conhecimento do próprio corpo e da baixa assertividade delas em expor as suas preferências para os parceiros.

No que diz respeito às disfunções sexuais masculinas, o estudo da Carmita Abdo apontou ser a ejaculação precoce e os distúrbios eretivos, as disfunções sexuais mais frequentes, dado este que é extremamente importante, pois muitas das vezes estas disfunções do parceiro podem ser o ponto gerador da disfunção feminina.

CLASSIFICAÇÃO

As disfunções sexuais podem ser classificadas levando em consideração o conceito cronológico (primário ou secundário), ou agrupadas pelo critério de amplitude. Podem ser absolutas ou gerais e relativas ou situacionais.

Consideramos uma disfunção primária quando desde a primeira tentativa o desempenho sexual se apresentou comprometido. Este tipo de comprometimento, quando não é em consequência a uma causa orgânica incapacitante, está correlacionado a uma educação sexual castrativa, religião ortodoxa ou um trauma violento. A disfunção primária tem o pior prognóstico.

As disfunções secundárias são aquelas que o portador começa a apresentar após um período de vivência anterior adequado. Geralmente são consequentes a relações didáticas inadequadas, trauma violento ou a uma patologia com agravo que vem a comprometer o desempenho sexual,

Com relação à classificação total ou situacional, este conceito está correlacionado ao fato de a patologia estar presente todas as vezes em que o

portador tenta o desempenho ou só em algumas vezes a disfunção se apresenta. Neste caso, a situação desencadeadora poderá estar correlacionada a um determinado lugar ou ocorrer especificamente com uma pessoa e não com outras.

A Associação Psiquiátrica Americana (2002) classifica assim as disfunções sexuais:

-Transtornos do desejo sexual

–302.71. Transtorno do desejo sexual hipoativo: deficiência ou ausência de fantasias sexuais e desejo de ter atividade sexual.

–302.79. Transtorno de aversão sexual: aversão e esquiva ativa do contato sexual genital com um parceiro sexual.

-Transtornos da excitação sexual

–302.72. Transtorno da excitação sexual feminina: incapacidade persistente ou recorrente de adquirir ou manter uma resposta de excitação sexual adequada de lubrificação-turgescência até a consumação da atividade sexual.

–302.72. Transtorno erétil masculino: incapacidade persistente ou recorrente de obter ou manter ereção adequada até a conclusão da atividade sexual.

-Transtornos do orgasmo

–302.73. Transtorno do orgasmo feminino: atraso ou ausência persistente ou recorrente de orgasmo, após uma fase normal de excitação sexual.

–302.74. Transtorno do orgasmo masculino: atraso ou ausência persistente ou recorrente de orgasmo, após uma fase normal de excitação sexual.

–302.75. Ejaculação precoce: início persistente ou recorrente de orgasmo e ejaculação com estimulação mínima antes, durante ou logo após a penetração e antes que o indivíduo o deseje.

-Transtornos sexuais dolorosos

–302.76. Dispareunia (feminina e masculina): dor genital associada com intercurso sexual. Embora a dor seja experimentada com maior frequência durante o coito, também pode ocorrer antes ou após o intercurso.

–306.51. Vaginismo: contração involuntária, recorrente ou persistente, dos músculos do períneo adjacentes ao terço inferior da vagina, quando é tentada a penetração vaginal com pênis, dedo, tampão ou espéculo.

Disfunção sexual devida a uma condição médica geral: presença de disfunção sexual clinicamente significativa, considerada exclusivamente decorrente dos efeitos fisiológicos diretos de uma condição médica geral.

Disfunção sexual induzida por substância: disfunção sexual clinicamente significativa que tem como resultado um acentuado sofrimento ou dificuldade interpessoal, plenamente explicada pelos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (droga de abuso, medicamento ou exposição à toxina).

– 302.70. Disfunção sexual sem outra especificação: disfunções sexuais que não satisfazem os critérios para qualquer disfunção sexual específica.

Outra classificação é a proposta pela Organização Mundial da Saúde (1993) para as disfunções sexuais de base psiquiátrica.

Nos capítulos "Síndromes comportamentais associadas a perturbações fisiológicas e fatores físicos" (F50-F59) e "Transtornos de personalidade e de comportamento em adultos" (F60-F69), da Classificação Internacional de Doenças (CID-10), constam (OMS, 1993):

-F52. Disfunção sexual não causada por transtorno ou doença orgânica
-F52. 0. Ausência ou perda do desejo sexual. Frigidez: Transtorno hipoativo do desejo sexual
-F52.1. Aversão sexual e ausência de prazer sexual Anedonia (sexual)
-F52.2. Falha de resposta genital (disfunção de ereção, no homem)
-F52.3. Disfunção orgásmica. Anorgasmia psicogênica. Inibição do orgasmo (na mulher e no homem)
-F52.4. Ejaculação precoce
-F52.5. Vaginismo não orgânico. Vaginismo psicogênico
-F52.6. Dispareunia não orgânica. Dispareunia psicogênica
-F52.7. Apetite sexual excessivo. Ninfomania. Satiríase
-F52.8. Outras disfunções sexuais não devidas a transtorno ou a doença orgânica. Dismenorreia psicogênica
-F52.9. Disfunção sexual não devida a transtorno

DIAGNÓSTICO

As causas orgânicas podem influenciar negativamente o exercício da sexualidade através de dois mecanismos: um direto e outro indireto. Diretamente, os desacertos físicos podem dificultar e até impedir as respostas sexuais; e indiretamente podem levar a problemas psicológicos que poderão vir a comprometer o desempenho sexual da portadora.

Quando o ginecologista se depara com uma paciente portadora de queixa sexual e querem fazer o diagnóstico da causa, a primeira atitude a ser feita é ouvir atentamente a paciente, sempre "sem juízo de valores". E através de exames físicos e laboratoriais, afastar as possíveis causas orgânicas.

Cada uma das disfunções pode ser decorrente de causas diversas, mas em todas elas alguns exames laboratoriais de rotina são básicos:

Testosterona total livre e biodisponível
Estradiol
Prolactina
TSH, T4 L
FSH
Glicemia
Lipidograma
Hemograma
Eco transvaginal

Além destes exames, deverão ser realizados outros relacionados a possíveis doenças pré-existentes, já que estas poderão ser a origem das disfunções.

O exame físico também é fundamental na pesquisa diagnóstica, podendo detectar causas ou afastá-las.

Entre as doenças crônicas mais frequentemente responsáveis por disfunções sexuais estão a hipertensão e a diabetes.

Mas obviamente quaisquer patologias crônicas ou agudas, sejam elas de origem endócrina, neurológica, cardiológica, vascular, estigmatizante, infecciosa ou consumptiva, poderão comprometer direta ou indiretamente

as funções sexuais.

Outro aspecto de extrema relevância e que não poderá ser desconsiderado, na pesquisa das causas prováveis das disfunções, é o uso de drogas que possam interferir em qualquer uma das fases da resposta sexual. Entre as drogas mais usadas e que comumente afetam a sexualidade estão o álcool, os antidepressivos, os anti-hipertensivos.

TRATAMENTO

ASPECTOS TERAPÊUTICOS

Assim como existem várias etiologias capazes de desencadear as disfunções sexuais, o tratamento vai variar em função do tipo e origem do problema. Por essa razão o diagnóstico adequado e preciso é o passo mais importante para a obtenção da cura.

A simples orientação dirimindo mitos e tabus, bem como legitimando o prazer sexual, pode resolver uma parcela das dificuldades sexuais. Em especial de mulheres mais jovens e daquelas que ainda não tiveram repercussão da sintomatologia disfuncional na vida como um todo e/ou sobre o desempenho sexual do parceiro. O médico, nesses casos, desempenha papel fundamental, ao orientar, esclarecer e prevenir a cronificação dos sintomas.

Por outro lado, depressão (prevalente no sexo feminino), comorbidades e tratamento antidepressivo são fatores que conduzem e potencializam as disfunções sexuais, especialmente o desejo hipoativo. Diante desta situação, boa parte das pacientes com depressão abandona o tratamento antidepressivo, diminuindo suas chances de recuperação e favorecendo o agravamento do curso da doença e da disfunção sexual que a acompanha (Abdo, 2004).[1]

Para alívio dos sintomas climatéricos e pós-menopáusicos, têm sido utilizados estrógenos em larga escala. Possuindo efeito sobre o trofismo vaginal, e aliviando os quadros de dispareunia, secundários à atrofia do epitélio da vagina, visto que restauram esse epitélio, bem como o pH e o fluxo sanguíneo vaginais, apresentam efeito indireto sobre o desejo.

Entretanto, quando a falta de desejo não é secundária à dor ou ao desconforto durante o ato, e o desinteresse sexual persiste, apesar da terapêutica estrogênica, a testosterona pode responder pela manutenção do interesse e da motivação sexual (Dennerstein[8] *et al.*, 1997; Leiblum *et al.*, 1983; Davis, 2000). Pode ainda restaurar o desejo e a excitação, bem como favorecer as fantasias sexuais das mulheres que não respondem ao estrógeno isolado, como preconizam Sherwin e Gelfand[15], 1987.

Porém, deve se ponderar a indicação do tratamento androgênico para mulheres na pós-menopausa, sob terapia de reposição estrogênica, sendo indicado apenas nos casos em que persistam os sintomas de falta de desejo, desde que não haja outro problema médico ou psicológico que explique o quadro.

A North American Menopause Society recomenda que, embora algumas evidências de estudos controlados e randomizados indiquem que a testosterona tenha efeitos positivos sobre o desejo, a excitação e o orgasmo, os dados são ainda insuficientes para apoiar a recomendação de seu uso

(Shifren et al., 2005[15]).

Os efeitos colaterais do uso da testosterona parecem ser pouco intensos e reversíveis, se identificados precocemente. São eles: acne, hirsutismos facial e corporal, e aumento de peso. Doses fisiológicas não costumam provocar agressividade nem alteração da tonalidade da voz, alterações nos lipídios, lipoproteínas e função hepática, o que ocorre com doses mais altas (Sherwin e Gelfand,[16] 1987).

Níveis adequados de estrógenos plasmáticos são requisitos para diagnóstico de insuficiência androgênica e respectivo início do tratamento. Essa insuficiência se identifica por persistência dos sintomas climatéricos, fadiga, insônia, desânimo, além de desinteresse sexual (NAMS, 2005).

Mulheres com comprometimento psicológico devem ser indicadas para intervenção psicoterapêutica, em especial aquelas com história de abuso e violência sexual. Comprometimento da autoimagem e do vínculo conjugal, fantasias impeditivas de manifestação mais livre da própria sexualidade e ansiedade excessiva constituem outras indicações de atendimento psicoterapêutico.

Uma condição que vem sendo associada a casos de inibição do desejo incide em mulheres desmotivadas, tanto em relação a sua função sexual como à busca do prazer na vida, condição muitas vezes relacionada à dificuldade em lidar com sentimentos de raiva e hostilidade em relação ao parceiro, que muitas vezes é agressivo, ausente, pouco afetivo e descomprometido com o prazer da parceira. Essas pacientes também requerem acompanhamento psicoterápico.

A Dra. Carmita Abdo costuma utilizar a psicoterapia de grupo tematizada de tempo limitado (Abdo, 2001). Para ela, a característica vivencial dessa abordagem biopsicossocial, o acolhimento e a convivência grupal podem favorecer o desenvolvimento da capacidade de interagir com os parceiros. Nesta abordagem, as participantes relatam melhora significativa em seus relacionamentos afetivos, inclusive no diálogo e no intercurso sexual. Neste método, acrescenta a Dra. Abdo, além da ação psicoeducativa, a utilização de técnicas que facilitem a desinibição e a expressão, pode levar ao desenvolvimento de habilidades comunicacionais e de auto-observação, ampliando as possibilidades de lidar com a função sexual (Fleury e Abdo, 2005).

No CESEX (Centro de Sexologia de Brasília), fundado pelo casal Ricardo e Mabel Cavalcanti, utiliza-se a terapia sexual individual ou de casal, realizada por um terapeuta, e em casos excepcionais a técnica da coo terapia, na presença de dois terapeutas no atendimento da pessoa ou do par. A experiência com esta metodologia já vem desde a década de 80, com ótimos índices de sucesso, o que impulsiona a permanecer neste caminho. As técnicas psicoterápicas utilizadas neste Centro focam a terapia comportamental cognitiva.

Enfim, de uma forma muito simplificada, podemos afirmar que diante de qualquer caso de disfunção sexual que seja explicitada por pacientes, a primeira coisa a ser feita é procurar entender exatamente o que a paciente esta querendo dizer, isto se chama de operacionalização da queixa que nada mais é que a descrição do

que realmente a paciente sente, para que se possa compreender exatamente o que está sendo dito e desta forma se possa fazer abordagem adequada ao caso (Cavalcanti & Serrano)[7]. Depois, devem ser excluídas as possíveis causas orgânicas. Se presentes, tratá-las sempre tentando compatibilizar o tratamento das comorbidades com drogas que não possam por si só serem as indutoras ou causas de agravamento das disfunções sexuais.

Deve ser utilizado todo arsenal farmacológico necessário e disponível no mercado. Lembrando que especificamente no que tange a sexualidade feminina, os aspectos psicossociais são geralmente mais relevantes. Finalmente, nos casos de ausência de causas orgânicas devem ser instituídas técnicas terapêuticas específicas a cada caso, e sempre levando em consideração que independentemente de a origem ser física ou orgânica as disfunções sexuais sempre apresentam comprometimentos psicossomáticos.

CONCLUSÃO

Apesar de já bastante conhecidas, as disfunções sexuais femininas deixam de ser diagnosticadas, muitas vezes, por inibição da paciente (que não apresenta a queixa) ou do médico (que se constrange de investigar).

O diagnóstico desses quadros é de suma relevância, uma vez que interferem na qualidade de vida, além de estarem geralmente associados a questões de saúde global e serem requisitos no item qualidade de vida. Analisar a função sexual da mulher aponta para a identificação da causa de muitos conflitos psíquicos e relacionais e/ou de quadros psiquiátricos.

O tratamento das disfunções sexuais femininas é mais fácil quanto mais precocemente forem identificadas, desde a instalação do quadro, pois desta forma impende a cronificação da sintomatologia.

Comparativamente com os recursos já existentes para as disfunções sexuais do homem, as mulheres disfuncionais contam com menor arsenal farmacêutico e menos critérios terapêuticos estabelecidos.

A investigação clínica de rotina e o espaço de escuta sem ”juízo de valores” nas consultas ginecológicas traz à tona, cada dia mais, a relevância da questão e a necessidade de mais pesquisas.

Para que se possa atender de uma forma holística as pacientes que busquem ajuda às questões sexuais.

Referências

1. Abdo CHN, Moreira Jr. ED, Fittipaldi JA. - Estudo do Comportamento Sexual no Brasil - ECOS. Rev Bras Med 2000; 57(11): 1329-35

- Abdo CHN. Descobrimento Sexual do Brasil. São Paulo: Summus Editorial; 2004.

2. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 4.ed. Texto revisado. Porto Alegre: Artmed, 2002.

3. Basson R. Female hypoactive sexual desire disorder. In: Balon R, Seagraves RT (eds). 2000

-BASSON, R. et al. - Revised definitions of women's sexual dysfunction. Journal of Sexual Medicine 1 (1): 40-48, 2004.

-Basson R. Sexual desire and arousal disorders inwomen. N Engl J Med 2006;354(14):1497-506.

4. Clayton A.H, Sexo J Med 2006; 3:589-95

Clayton A. H. Epidemiology and neurobiology of female sexual dysfunction. J Sex Med. 2007;4 Suppl 4:260-8

5. Clayton AH, Croft HA, Horrigan JP, Wightman DS, Krishen A, Richard NE, et al. Bupropion extended release compared with escitalopram: fects on sexual functioning and antidepressant efficacy in 2 randomized, double-blind, placebo--controlled studies. J Clin Psychiatry. 2006;67(5):736-46.

6. CAVALCANTI, R. & CAVALCANTI, M. *Tratamento Clínico das Inadequações Sexuais*. São Paulo: Editora Roca,3 ed 1998

7. CAVALCANTI, R. & HERNANDEZ, R. Como tratar lãs disfunciones sexuales, Ed ABM, Caracas, Salvador 2016-09-29

8. DENNERSTEIN AT AL in Hand Book of Women's Sexual and Reproductive Health, Ed springer 1997

9. HAVELOCK, E. Studiens in Psychology of sex :Inversion sexual, 30 ed 1927

10. Kaplan HS. O desejo sexual. Rio de Janeiro: Nova Fronteira; 1983.

-KAPLAN, H.S. *A nova terapia do sexo*. Rio de Janeiro: Editora Nova Fronteira, 1977

11. Masters WH, Johnson VE. A resposta sexual humana.São Paulo: Roca; 1984

-Masters WH, Johnson VE.: Human Sexual Inadequacy. Boston, Little Brown, 1970

12. NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY, Annual Meeting, 16 th 2005

13. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. - *Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10. Descrições Clínicas e Diretrizes Diagnósticas. Porto Alegre: Artmed, 1993.*

14. Rogers, C. (1951). Client-Centered Therapy: Its Current Practice, Implications and Theory. Boston: Houghton Mifflin

15. SHERWIN & GELFAND tHE role of androgen in the mainterrance of sexual functioning in oophorectomized women,2005

16. Taylor & Francis, Handbook of Sexual Dysfunction. New York:; 2005; p. 43-66.



SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL

Valéria Leal Mathias
Jean Pierre Barguil Brasileiro
Leilane Noleto

Sucesso no manejo depende de um pronto e preciso diagnóstico. Patologias graves como câncer e distúrbio de coagulação devem ser excluídas. Incidência varia de acordo com a faixa etária da paciente

41 Sangramento uterino anormal

Valéria Leal Mathias
Jean Pierre Barguil Brasileiro
Leilane Noleto

INTRODUÇÃO

O sangramento uterino anormal (SUA) afeta entre 14% e 25% das mulheres em idade reprodutiva e está entre as queixas ginecológicas mais comuns nos ambulatórios[1,2]. Essa condição leva a uma piora da qualidade de vida e a uma redução da produtividade no trabalho[3].

Por definição, o termo abrange uma gama de perturbações menstruais e não menstruais ocorridas fora do ciclo gravídico-puerperal. O episódio de sangramento uterino anormal pode ser classificado como:

Agudo: aquele cujo volume de sangramento é suficiente para exigir intervenção imediata.

Crônico: aquele cujo sangramento é anormal em duração e/ou volume e/ou frequência, ocorrido na maioria dos meses do último semestre, não exigindo intervenção imediata.

FISIOLOGIA DO SANGRAMENTO MENSTRUAL NORMAL

É a ovulação que dá à menstruação a regularidade, a previsibilidade e a consistência [4].

Durante a fase folicular, os níveis de estrogênio elevam-se progressivamente, à medida que o folículo cresce. Este estímulo é responsável pelo crescimento da camada funcional do endométrio, após o desnudamento na menstruação anterior. O corpo lúteo, formado após a ovulação, mantém a produção de estrogênio, mas prioriza a produção de progesterona. Com isso, o endométrio se transforma e se torna receptivo à implantação embrionária. Se a gravidez não ocorre, o corpo lúteo regride espontaneamente, levando a uma queda dos níveis circulantes de estrogênio e progesterona. Começa então a menstruação, marcando o fim de um ciclo endometrial e o início de outro[4].

O endométrio é constituído pela camada basal e pela funcional. A basal é menos responsiva hormonalmente e serve de reservatório para a regeneração da camada funcional após a menstruação.

A funcional, por sua vez, sofre grande alteração durante o ciclo menstrual e se desprende durante a menstruação [5].

O evento responsável pelo início da menstruação é uma autodigestão enzimática da camada funcional do endométrio e do seu plexo capilar abaixo da superfície, estendendo-se possivelmente até o sistema arteriolar espiralado na camada basal [6.]

A degradação enzimática do endométrio, desencadeada pela retirada do estrogênio e da progesterona. Envolve mecanismos diferentes, incluindo a liberação de enzimas lisossômica intracelulares, proteases de células inflamatórias infiltrantes e ações das metaloproteinases da matriz [4].

Os mecanismos que cessam a menstruação normal são: vasoconstrição local intensa, coagulação ativada pela estase vascular e pelo colapso endometrial e reepitelização, que ocorre antes da expansão do estroma, do 2º dia do ciclo menstrual até se completar por volta do 5º ou 6º dia do ciclo. Tal processo ocorre independentemente dos níveis de estradiol ([6,7]). Primeiras imagens de mitoses do estroma aparecem nos dias 5-6 do ciclo menstrual, quando os níveis de estradiol estão subindo e a camada epitelial sarou completamente [6].

A regeneração do endométrio é realizada através da proliferação epitelial, da proliferação estromal e da angiogênese.

Em resposta à estimulação cíclica do estrogênio e progesterona, o crescimento e o desenvolvimento do epitélio endometrial, do estroma e da microvasculatura são estruturalmente estáveis e a descamação aleatória é evitada [4].

RESPOSTAS ENDOMETRIAIS AOS HORMÔNIOS ESTEROIDES

O sangramento menstrual normal resulta da queda dos níveis de estrogênio e progesterona após a luteólise. Já o sangramento uterino anormal pode ocorrer, também, por meio de outros mecanismos:

Privação de estrogênio: aquele que ocorre no meio do ciclo, causado pela queda pré-ovulatória transitória, abrupta do estrogênio [4].

Disruptura do estrogênio: sangramento que ocorre em mulheres com anovulação crônica. O volume e a duração do sangramento podem variar, a depender da duração da estimulação estrogênica sem oposição da progesterona. Níveis baixos e crônicos de estrogênio resultam em sangramento intermitente, geralmente prolongado e de pequeno volume. Níveis altos de estrogênio resultam em longos intervalos de amenorreia, frequentemente seguidos de sangramento agudo e abundante, e que variam em duração [4].

Privação de progesterona: Usualmente ocorre quando o endométrio foi previamente estimulado com estrogênio endógeno ou exógeno. A quantidade e a duração do sangramento correlacionam-se com o nível e a duração da estimulação estrogênica sofrida pelo endométrio. Em mulheres submetidas a estimulação com níveis baixos de estrogênio, ou por curto período de tempo, o sangramento geralmente é leve e escasso ou pode não ocorrer. Naquelas sob níveis altos de estrogênio ou por longos períodos, o sangramento pode ser intenso e bastante prolongado. Em mulheres em terapia estroprogestínica (anticoncepcional combinado), o sangramento segue a privação de progesterona, mesmo que a estrogenioterapia continue [4].

Disruptura da progesterona: Ocorre quando a razão entre progesterona e estrogênio é alta. Como exemplo temos: tratamento com minipílula e contraceptivos combinados. Embora todos os regimes contraceptivos com estrogênio e progesterona contenham doses farmacológicas destes hormônios, o componente progestagênico é sempre dominante[4]. O sangramento ocorre por

atrofia endometrial, exposição dos vasos e processo inflamatório local.

TERMINOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO DE SINTOMAS (FIGO 2010)

Observou-se que muitos termos usados para descrever os sintomas de sangramento uterino anormal apresentavam definição confusa, dificultando a seleção de uma população homogênea para estudo e a interpretação dos trabalhos científicos.

Termos como sangramento uterino disfuncional, hipermenorreia, hipomenorreia, menometrorragia, menorragia, metrorragia, oligomenorreia, polimenorreia, polimenoirragia e hemorragia uterina foram abandonados.

Tornava-se necessário um sistema de nomenclatura, classificação de causas e padronização dos métodos diagnósticos que fosse simples, prático, de fácil tradução e universalmente aceito.

O objetivo inicial do sistema de classificação foi definir o que vem a ser um sangramento uterino normal e anormal, baseado em quatro parâmetros: regularidade, frequência, volume e duração do fluxo menstrual (Quadro 1).

A classificação foi aprovada pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) em 2010.

DISTÚRBIO DA FREQUÊNCIA

Sangramento menstrual infrequente: um ou dois episódios ocorrem em um período de 90 dias[8].

Sangramento menstrual frequente: mais de quatro episódios podem ocorrer em um período de 90 dias[8].

DISTÚRBIO DA REGULARIDADE

Sangramento irregular: ciclo em que não se tem previsão na data da menstruação; a diferença entre duração do maior e menor ciclo supera os 20 dias, em um período de 12 meses [8].

Sangramento menstrual ausente (amenorreia): ausência de sangramento em um período de pelo menos 90 dias. O termo amenorreia, permaneceu pois não havia dúvida na sua definição [8].

DISTÚRBIO DO VOLUME

Sangramento menstrual intenso: excessiva perda de sangue menstrual que interfere na saúde física, emocional, social e/ou material, e que exige qualquer intervenção com o objetivo de melhorar a qualidade de vida [8].

Sangramento menstrual intenso e prolongado: além do volume há também aumento nos dias de sangramento[8].

Sangramento menstrual leve: raramente é relacionado a patologias. Em geral, trata-se de uma queixa cultural em comunidades onde o sangramento é valorizado como um sinal de saúde [8].

DISTÚRBIO DA DURAÇÃO

Sangramento menstrual prolongado: períodos menstruais que excedem oito dias de duração [8].

Sangramento menstrual curto: com duração não superior a dois dias. Não raramente, associado a patologias graves como sinéquias intrauterinas e tuberculose do endométrio [8].

SANGRAMENTO IRREGULAR NÃO MENSTRUAL

É definido como episódio ocasional de sangramento irregular, intermenstrual ou pós coito [8].

Sangramento intermenstrual: é definido como episódio irregular frequentemente pequeno, em duração e volume, e que ocorre entre períodos de menstruação normal. Raramente este sangramento pode ser prolongado e intenso. Pode ser cíclico como ocorre no sangramento associado à ovulação ou não previsível, como o que ocorre no sangramento por pólipo ou alguma patologia cervical [8].

Sangramento pós-coito: sangramento que ocorre durante ou logo após a relação sexual [8].

Sangramento pré ou pós-menstrual: sangramento de pequeno volume, antes ou após menstruação (pode estar associado a patologias estruturais uterinas) [8].

SANGRAMENTO FORA DA IDADE REPRODUTIVA

Precoce: antes dos 9 anos idade [8].

Sangramento pós-menopausa: o que ocorre um ano após a última menstruação ou sangramento vaginal imprevisível que ocorre em mulheres na pós-menopausa que estejam em TH [8].

PADRÃO DE SANGRAMENTO

Não existe um padrão de normalidade. De maneira geral, 90% do fluxo menstrual são perdidos durante os primeiros três dias de menstruação [8].

Quadro 1: PARAMÊTROS MENSTRUAIS EM MULHERES EM IDADE REPRODUTIVA

	Termo Descritivo	Limites Normais (P5-95)
FREQUÊNCIA DOS CICLOS (DIAS)	Frequente	< 24
	Normal	24 - 38
	Infrequente	> 38
REGULARIDADE DOS CICLOS: VARIAÇÃO CICLO A CICLO NOS ÚLTIMOS 12 MESES (DIAS)	Ausente	Sem Sangramento
	Regular	Variação ± 2-20
	Irregular	Variação > 20
DURAÇÃO DO FLUXO (DIAS)	Prolongado	> 8
	Normal	4,5 - 8
	Curto	< 4,5
VOLUME DO SANGRAMENTO (ML)	Intenso	< 80
	Normal	5 - 80
	Leve	< 5
Adaptado de: Munrom et al. 2011[8]		

TERMINOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO

O sistema de classificação das causas de SUA (PALM – COEIN) aponta as 4 categorias PALM (Pólipo, Adenomiose, Leiomioma, Malignidade ou pré-malignidade, as estruturais) e as 5 COEIN (Coagulopatia, disfunção Ovulatória, Endometrial, Iatrogênicas e ainda Não classificadas, aquelas não estruturais)[8].

O sistema de classificação não inclui sangramento relacionado a condições patológicas do trato genital inferior: vulva, vagina e colo.

PÓLIPO[8]

São proliferações epiteliais decorrentes do estroma e das glândulas do endométrio. São assintomáticos na sua maioria. A contribuição de pólipos no SUA varia muito (de 3,7% a 65%) mas é amplamente aceita[9, 10, 11].

Estes podem estar presentes na cavidade endometrial ou no canal cervical e são categorizados como presentes ou ausentes. São diagnosticados por histerossonografia ou histeroscopia, com ou sem estudo histopatológico.

ADENOMIOSE[8]

Critérios ultrassonográficos para o diagnóstico de adenomiose foram comparáveis ao da ressonância magnética, sendo então considerados requisitos mínimos para diagnóstico.

MIOMA

A relação entre SUA e os miomas permanece incompletamente compreendida. O paradoxo é que muitas mulheres têm miomas, mas também têm padrões de sangramento inteiramente normais. Miomas são também altamente prevalentes em mulheres que apresentam SUA.

A localização dos miomas é de fundamental importância para a manifestação dos sintomas. Dessa forma, foram criadas três classificações dentro desta terminologia:

Primária (P0 A0 L1 M0 - C0 O0 E0 I0 N0) [8]: informa apenas a presença ou ausência de mioma, independentemente do número, localização e tamanho, diagnóstico este realizado por ultrassom.

Secundária: informa se um dos miomas é submucoso ou não, diagnosticado por histerossonografia ou histeroscopia, P0 A0 L1(SM) M0 - C0 O0 E0 I0 N0 para os miomas submucosos e P0 A0 L1(0) M0 - C0 O0 E0 I0 N0 para os miomas que não atingem a cavidade endometrial [8].

Terciária: originalmente publicada por Wamsteker et al., classifica os miomas em oito categorias de acordo com sua localização (se intramural, submucosa ou subserosa), mas de maneira mais detalhada [13]. Esta classificação é mais útil para histeroscopistas [8].

MALIGNIDADE E PRÉ-MALIGNIDADE

Embora relativamente incomum, hiperplasia atípica e malignidade são importantes causas potenciais de SUA e devem ser considerados em

quase todas as mulheres em idade reprodutiva. Há necessidade de diagnóstico histopatológico [8].

COAGULOPATIAS[8]

Engloba pacientes portadoras de distúrbios de coagulação. Evidências demonstram que aproximadamente 13% das mulheres com sangramento menstrual intenso têm distúrbio de coagulação, na maioria das vezes doença de von Willebrand [14].

DISTÚRBIO OVULATÓRIO[8]

Ocorre na ausência de ovulação e, consequentemente, na ausência de formação de corpo lúteo, sem produção de progesterona. A secreção de estrogênio induz a uma proliferação endometrial contínua, sem o sangramento induzido pela progesterona. O endométrio é frágil, vascular e falta apoio suficiente de estroma. A manifestação clínica é um sangramento imprevisível, tanto na frequência quanto no volume[16]. Inúmeras condições estão associadas à anovulação, tais como síndrome dos ovários policísticos, hipotireoidismo, hiperprolactinemia, estresse mental, obesidade, anorexia, perda de peso ou exercício extremo. Em alguns casos, a desordem pode ser iatrogênica, causada por drogas que têm impacto no metabolismo da dopamina, tais como as fenotiazinas e antidepressivos tricíclicos, sendo então clasificadas como iatrogênicas.

CAUSA ENDOMETRIAL

Cavidade endometrial normal com ciclo ovulatório. Nesta categoria, o sangramento é aumentado por problemas nos mecanismos moleculares locais de hemostasia endometrial (deficiências na produção local de vasoconstritores, lise acelerada dos coágulos do endométrio e/ou aumento da produção local de substâncias que promovem a vasodilatação), ou deficiência nos mecanismos moleculares de reparação do endométrio (inflamação ou infecção endometrial, anormalidade na resposta inflamatória local ou aberração vasculogênese endometrial). A primeira cursa frequentemente com sangramento intenso e a segunda, com sangramento intermenstrual. Não há exame específico, e o diagnóstico é dado por exclusão (de causas estruturais, ovulatórias ou de distúrbios da coagulação) [8].

IATROGÊNICA

Pelo uso de medicamentos como os esteroides (estrogênios, progestogênios, androgênios, hormônio liberador de gonadotropina, inibidores de aromatase, moduladores seletivos dos receptores de estrogênio ou progesterona, sistemas intrauterinos medicados ou inertes)[8]. Quando o sangramento é causado pelo uso de anticoagulantes, ou de drogas que contribuem para distúrbios da ovulação (as que interferem no metabolismo da dopamina), será categorizado como iatrogênico [8].

NÃO CLASSSIFICADAS

Para as patologias ainda não confirmadas como etiologia do sangramento uterino anormal (malformações arteriovenosas) e que aparecerão no futuro [8].

ETIOLOGIA

Existe uma infinidade de patologias que cursam com sangramento uterino anormal. A incidência destas patologias varia de acordo com a faixa etária. O sangramento na perimenarca, por exemplo, não poderá ser abordado da mesma maneira que aquele pós-menopausa. Logo, para fins didáticos, pode-se dividir a abordagem nas seguintes fases: perimenarca, menacme e pós-menopausa.

PERIMENARCA

A puberdade é marcada por uma série de mudanças físicas e alterações psicológicas, incluindo aquelas associadas à menstruação. O sangramento uterino anormal (SUA) é um dos problemas médicos mais comumente encontrados nesta fase.

Até 85% de todos os ciclos são anovulatórios no primeiro ano pós-menarca e apenas 56% dos ciclos são ovulatórios mesmo quatro anos após a menarca. Portanto, a anovulação deve ser considerada como o diagnóstico mais provável na maioria das adolescentes com SUA.

A segunda maior causa são os distúrbios hemostáticos, cuja prevalência varia de 7% a 48%. Vinte por cento das adolescentes internadas com SUA intenso[17] e 44% das atendidas ambulatorialmente com SUA[18] apresentam distúrbio hemostático, mas apenas 14,6% dessas são rastreadas[19]. A doença de Von Willebrand (VWD) e as anormalidades plaquetárias (defeitos da função plaquetária e trombocitopenia) são as patologias mais frequentes[20]. Assim, o Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (ACOG) sugere realizar investigação de distúrbios de coagulação em todas as meninas menores de 18 anos com SUA, e não apenas naquelas com sangramento intenso [21].

Deve-se realizar história clínica detalhada com data da menarca, coitarca, padrão menstrual, uso de medicamentos, realização de cirurgias prévias etc. O volume de perda sanguínea é difícil de determinar, mas é importante definir o impacto da menstruação na qualidade de vida, nas atividades acadêmicas e sociais. Características preditivas de sangramento uterino aumentado são a frequência de troca de absorventes (1 a cada 1-2 horas), perda de coágulos e nível baixo de ferritina[20].

No exame físico deve-se ficar atento ao índice de massa corporal (IMC), às condições dermatológicas (acne, acantose nigricans, hirsutismo, calvície, estrias abdominais, palidez ou petéquias) e ao estadiamento de Tanner. O exame abdominal deve avaliar a presença ou a ausência de qualquer massa. Um exame pélvico pode ser adiado se a paciente for virgem; caso contrário, exame especular com coleta de papanicolau e pesquisa de clamídia e gonococos devem ser realizados [22].

A avaliação laboratorial deve ser guiada pela história e pelo exame físico. Teste de gravidez, hemograma completo com contagem de plaquetas, fibrinogênio, tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) devem ser solicitados. Estes exames podem sugerir uma deficiência do fator de coagulação quando alterados, ou excluir trombocitopenia, mas eles não investigam a disfunção plaquetária ou VWD[23,24]. O TTPA pode

ser normal ou levemente prolongado na doença de Von Willebrand. Portanto, pacientes com história sugestiva, devem ser encaminhadas ao hematologista para investigação detalhada.

Ecografia deve ser solicitada para avaliar uma alteração estrutural maior, o que é raro, e espessura endometrial. Na impossibilidade de realizar via transvaginal, pode ser solicitada ressonância magnética de pelve, devido às limitações da ecografia transabdominal [20].

Várias opções terapêuticas estão disponíveis para adolescentes com SUA, incluindo tratamento hormonal e não hormonal. A escolha leva em consideração a idade, seu padrão menstrual, necessidade de contracepção, dismonorreia, tensão pré menstrual e sua aceitação ao tratamento. O objetivo do tratamento é prevenir a morbidade, melhorar a qualidade de vida, regular ou bloquear menstruação, corrigir anemia e oferecer contracepção quando necessário.

MENACME

O SUA ocorre entre a menarca e a menopausa, causando significativo impacto na qualidade de vida e encargos financeiros.

Apresenta incidência que varia de 9% a 14%[25]. Alterações da fisiologia normal, alterações estruturais e doenças do próprio endométrio podem causá-lo.

O manejo do SUA no menacme é mais bem entendido no contexto da fisiologia do ciclo menstrual, portanto a clasificação de SUA em ovulatório e anovulatório será para fins didáticos.

A história clínica é suficiente para diferenciar.

SUA ANOVULATÓRIO

Ocorre mais frequentemente nos extremos dos anos reprodutivos. A ausência de ovulação permite ação estrogênica persistente no endométrio, sua proliferação excessiva e consequente instabilidade. O sangramento é irregular e em qualquer volume.

A anovulação recorrente provoca um aumento do risco de câncer endometrial. Cerca de 14% das mulheres na pré-menopausa, com ciclos anovulatórios recorrentes, desenvolvem câncer de endométrio ou lesões endometriais precursoras[25]. O carcinoma endometrial em adolescentes é raro, mas tem sido relatado e deve ser considerado nos casos de anovulação crônica por 2 a 3 anos, ou se houver obesidade mórbida[25].

A avaliação inicial de sangramento uterino anovulatório deve incluir anamnese e exame físico para medida IMC, procura de sinais de hiperandrogenismo e exclusão de patologias do trato genital inferior. É recomendado descartar gravidez, avaliar função tireoidiana e dosar prolactina (PRL).[25] Realizar uma ecografia transvaginal para descartar patologias estruturais e avaliar medida e ecogenicidade endometrial.

Não há consenso sobre uma medida limite de espessura endometrial para excluir patologia no menacme. Min Jeong, Kim et al mostraram que anormalidades da linha endometrial tais como heterogeneidade e área cística, apresentam significativa associação com hiperplasia e câncer.[26]

Não existe uma idade de cor-

te para se indicar biópsia endometrial a fim de detectar hiperplasia ou câncer em mulheres na pré-menopausa com SUA. Portanto, o manejo da SUA deve ser adaptado para cada paciente, independentemente da idade, incorporando todos os fatores de risco para doença maligna[27] e resultado ultrassonográfico. (Quadro 2, na página a seguir) O tratamento dessa condição tem como objetivo a regularização do ciclo, a prevenção ou a detecção precoce do câncer endometrial.

SUA OVULATÓRIO

Ocorre quando o sangramento é regular, mas excessivo em volume ou duração. Pacientes relatam troca de absorventes a cada uma a duas horas ou perda de coágulos. Hipotireoidismo, doença hepática avançada, distúrbios de coagulação e patologias estruturais do útero estão entre as causas mais frequentes.

Ao contrário do que ocorre nas pacientes anovulatórias, há ação progestínica e risco mínimo de desenvolvimento de câncer[25].

A avaliação inicial deve incluir teste de gravidez, hemograma completo e dosagem de TSH, além de investigação de distúrbios de coagulação nas pacientes suspeitas. Exames de imagem são recomendados.

Se nenhuma etiologia é encontrada na ultrassonografia, se o sangramento não responde à terapêutica, ou se houver riscos de câncer endometrial, avaliação adicional com visualização direta do endométrio e biópsia endometrial por histeroscopia são recomendadas.

O tratamento objetiva reduzir o volume do fluxo e corrigir a anemia.

Quadro 2: Diagnóstico e manejo do SUA no menacme

Tipo	Características	DGO Diferencial	Avaliação
Anovulatório	✓ Irregular; ✓ Estado estrogênio dominante e deficiência da progesterona; ✓ Sangramento ausente, mínimo ou excessivo; ✓ 14% CA ou hiperplasia.	✓ Adolescente ✓ Diabetes descontrolada ✓ Desordem da Alimentação ✓ ↑TSH ou ↓TSH ✓ ↑Prolactina ✓ Perimenopausa ✓ SOP ✓ Medicamentos	✓ ßHCG, TSH e PRL; ✓ BE pcte de risco CA endometrial: Adolescente obesa ou com 2-3a anovulação sem tratamento; < 35a com 1 ou mais fator de risco: anovulação crônica; infertilidade, diabetes, história familiar de ca de cólon, nuliparidade, obesidade, uso de tamoxifeno; > 35a com suspeita de sangramento anovulatório; ✓ Sangramento que não responde a terapia medicamentosa; Eco TV, histerossono ou histeroscopia nas partes que não respondem a terapia medicamentosa.
Ovulatório	✓ Regular(24-35 dias); ✓ Sangramento excessivo ou > 07 dias; ✓ <1% risco de CA ou hiperplasia.	✓ Distúrbio sangramento; ✓ ↓TSH; ✓ ↑Doença hepática; ✓ Lesões estruturais (pólipo, mioma).	ßHCG, TSH e hemograma; Investigação de distúrbio de coagulação em adolescentes e mulheres com fatores de risco: história familiar, menstruação com coágulos ou duração >7 dias, restrição de atividades no período mestrual, histórico de hemorragia relacionado a parto ou aborto, cirurgia ou extração dentária; BE (<35 com exame laboratoriais e imagens normais e sangramento s/ resposta ao tto ou >35a com fator de risco); Exo TV, histerossono ou HT: avaliar lesões estruturais.

Adaptado de: Sweet MG et al, 2012[25]

SANGRAMENTO NA PÓS-MENOPAUSA

A maioria dos sangramentos ocorridos na pós-menopausa tem etiologia benigna e a principal delas é a atrofia endometrial. A prevalência de câncer de endométrio nesta população é de aproximadamente 10%. O sangramento está presente em 80% a 90% das pacientes com câncer de endométrio, justificando a preocupação quando nos deparamos com tal sintoma[28].

O objetivo, na investigação do sangramento pós-menopausa, é excluir câncer ou diagnosticá-lo o mais

precocemente possível, pois a taxa de sobrevida em cinco anos varia de 90% a 100% em pacientes com pequeno ou nenhum envolvimento miometrial, para 40%-60% em pacientes com profunda invasão miometrial[28].

Tradicionalmente, dilatação e curetagem uterina foram vias muito utilizadas para uma avaliação endometrial. Porém, o surgimento da histeroscopia possibilitou uma visualização direta da cavidade endometrial, fornecendo diagnóstico preciso de lesões como pólipos, miomas submucosos ou carcinomas, sendo considerado hoje padrão ouro, mas se trata de procedimento invasivo e requer anestesia geral.

Por isso, a ultrassonografia endovaginal é o método de avaliação inicial do endométrio nas pacientes com sangramento na pós-menopausa, por sua capacidade de diagnosticar patologias endometriais, sua ampla disponibilidade, seu excelente perfil de segurança e seu custo-benefício.

A espessura endometrial, a ecotextura endometrial, a margem, a presença de vascularização anormal dentro do endométrio e a presença de patologias devem ser cuidadosamente examinadas. Na ausência de anormalidade endometrial focal, a espessura endometrial tem sido utilizada como um indicador de condições patológicas endometriais com medidas altamente reprodutíveis [28].

Gupta et. al. utilizou exclusivamente a medida da espessura endometrial nas pacientes com sangramento pós-menopausa e encontrou risco de câncer endometrial de 1,2%, 2,3% e de 31,2% com *od cut offs* de 4mm, 5mm e > 5mm, respectivamente [29]. Portanto, para espessuras endometriais maiores que 4 mm em mulheres com sangramento pós-menopausa, é mandatória a avaliação histológica [30].

A avaliação da morfologia e ecotextura endometriais pode ser útil, fornecendo informações adicionais: a presença de cistos frequentemente está relacionada à presença de pólipos; endométrio hiperecogênico e homogêneo sugere hiperplasia endometrial; e endométrio heterogêneo fala a favor de carcinoma endometrial. Portanto, endométrio heterogêneo e irregular merece uma investigação mais aprofundada, independentemente da sua espessura, dada a sua alta associação com carcinoma endometrial[31].

Mulheres com sangramento recorrente pós-menopausa e apresentando ultrassonografia com atrofia endometrial precisam seguir com investigação diagnóstica para excluir patologias focais endometriais[32].

TRATAMENTO

Várias opções terapêuticas estão disponíveis para os casos de SUA, dentre elas os métodos hormonais e não hormonais. A escolha vai depender do objetivo do tratamento. Idade, urgência, padrão menstrual, necessidade de contracepção, presença de dismenorreia e aceitação por parte da paciente são fatores que influenciam na escolha. Asseguram, assim, a resolução do quadro e a adesão ao tratamento

HORMONAL

Para endométrio desnudado após sangramento intenso prolongado, ou sangramento intermitente associa-

do a níveis baixo ou mínimo de estrogênios, ou sangramento por disruptura progestínica (minipílula, contraceptivo combinado em baixas doses), ou seja, sangramento por atrofia endometrial, a melhor opção de tratamento é estrogenioterapia isolada. O estrogênio estimula a reepitelização e proliferação endometrial e estabiliza as enzimas lisossômicas. Altas doses de estrogênios estimulam a coagulação. Se o sangramento é intenso, pode-se utilizar via venosa ou via oral [4]

Episódio agudo de sangramento anovulatório intenso pode ser tratado com altas doses de contraceptivo combinado, desde que a espessura endometrial esteja normal ou aumentada. Desta maneira inibiria ainda mais o crescimento endometrial e induziria alterações estruturais que organizam e estabilizam o endométrio, impedindo assim mais descamação aleatória.

Se endométrio desnudo ou atrófico, o uso de contraceptivo combinado pode ser causa de falha no tratamento, e até de agravamento[4]. Pode ser utilizado qualquer contraceptivo oral combinado, no esquema 4-3-2-1 (Pode-se iniciar o tratamento com 1 comprimido até de 6/6 horas, reduzindo 1 comprimido a cada 48 horas). Manter a dose de um comprimido ao dia por ao menos duas semanas, pois o sangramento voltará quando suspenso.

O sangramento anovulatório agudo grave também pode ser tratado com altas doses de progestogênios, desde que o endométrio esteja com espessura normal ou aumentada, naquelas pacientes com contraindicação ao uso de estrogênio (10-20 mg de medroxiprogesterona ou 20-40 mg de acetato de megestrol ou noretindrona 2 vezes ao dia, reduzindo a dose para 01 vez ao dia depois de 7-10 dias, mantendo por pelo menos 3 semanas). O tratamento com altas dose de progestogênios induz alteraçoes estabilizantes em um endométrio espessado, vascular e frágil. No entanto, permanece uma quantidade substancial de tecido para ser descamado com a supressão do progestogênio, resultando na chamada "curetagem farmacológica" [4].

Para mulheres com sangramento anovulatório que são sexualmente ativas e não estão preparadas para gravidez imediata, a melhor opção é usar contraceptivo combinado.

Contraceptivos hormonais são o método de escolha em adolescentes. São úteis para regulação do ciclo menstrual, melhorar dismenorreia e tensão pré-menstrual, efeito contraceptivo, redução do fluxo menstrual, sem efeito adverso sobre a fertilidade futura nem pico de massa óssea.

A melhor opção para pacientes com distúrbios hemorrágicos é o contraceptivo hormonal, com uma vantagem adicional de evitar o sangramento da ovulação. Cautela na formulação intramuscular, devido a relato de volumosos hematomas, e oral devido a hemorragia digestiva (raro).

Mulheres anovulatórias sem vida sexual ativa e com sangramento autolimitado podem se beneficiar com terapia cíclica com progesterona oral por 12-14 dias. O intervalo pode ser fixado no calendário (iniciar no primeiro dia de cada mês, por exemplo). A terapia cíclica não impede a ovulação, portanto é sem ação contraceptiva

SIU-LNG é considerado um tratamento médico muito eficaz para sangramento uterino intenso, além de

ser um contraceptivo altamente eficiente. O ACOG apoia o uso do dispositivo intrauterino para a maioria mulheres, incluindo adolescentes.

Análogos do GnRH e danazol são muito eficazes no controle do SUA. No entanto, devido ao seu perfil de efeitos secundários, não são tipicamente usados em adolescentes.

O análogo do GnRH com *addback therapy* pode ser usado como última opção para meninas com graves distúrbios hemorrágicos e nas anemias importantes.

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO HORMONAIS (AINES)

Os AINEs inibem a síntese de prostaglandinas, reduzindo o fluxo menstrual em 20 a 40% [34, 35]. Eles podem ser considerados tratamento de primeira linha em mulheres ovulatórias, sem doença orgânica demonstrável. E têm a vantagem adicional de proporcionar alívio da dismenorreia..

Não existem evidências definitivas de que haja um anti-inflamatório mais efetivo que outro na redução do sangramento uterino[36], mas o uso de ácido mefenâmico mostrou maior redução no fluxo menstrual que naproxeno e ibuprofeno, nas pacientes com sangramento associado ao uso de implanon[34].

Devido a seu efeito negativo sobre a agregação plaquetária, a sua utilização no manejo do sangramento uterino nas pacientes com suspeita de distúrbios hemorrágicos é contra-indicada.

Os efeitos colaterais são poucos, porque o tratamento é limitado: usualmente começando no início do sangramento e continuando por 3-5 dias, quando necessário.

ÁCIDO TRANEXÂMICO (TNA)

O ácido tranexâmico (TNA) é um fármaco antifibrinolítico, um análogo sintético do aminoácido lisina, com alta afinidade aos sítios de ligação da lisina no plasminogênio, prevenindo a formação de plasmina e, consequentemente, a fibrinólise. Estudos mostram que o seu uso em casos de SUA agudo reduziu o volume de sangue menstrual perdido em 34-59%[3]. O TNA é geralmente bem tolerado. Seus efeitos colaterais são principalmente gastrointestinais, tais como náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal.

Há relatos de casos de trombose venosa e arterial. Assim, pacientes com predisposição ou história de trombose não devem utilizar este medicamento. Não há dados sobre o risco de trombose em pacientes usuárias de contraceptivos orais combinados e que receberam ácido tranexâmico. Desta forma, estas drogas não devem ser utilizadas em conjunto, a menos que haja uma forte indicação médica.

A dose recomendada de TNA em pacientes com função renal normal é de 500mg, 3 a 4 vezes ao dia. Como a excreção renal é a principal via de eliminação do TNA, a dose em mulheres com insuficiência renal deve ser reduzida progressivamente[37].

DESMOPRESSINA

A desmopressina (DM) é um análogo sintético do hormônio antidiurético (vasopressina). Sua função é aumentar as concentrações plasmáticas do fator de Von Willebrand (VWF) e

do fator VIII (FVIII) na circulação e aumentar adesividade plaquetária. DM é comumente utilizada para a prevenção e o tratamento de episódios de hemorragia em alguns pacientes com distúrbios hemorrágicos leves, principalmente do tipo 1 VWD e hemofilia A. Um teste da dose geralmente é realizado para avaliar a eficácia antes do tratamento. A eficácia em controlar o sangramento uterino aumentado já foi demonstrada. O uso concomitante de DM intranasal spray e ácido tranexâmico oral tem demonstrado ser mais eficaz na redução da perda de sangue menstrual, em comparação com DM sozinho.

Outra vantagem desta combinação é a necessidade de utilização de doses menores de DM, o que reduz o risco de ocorrer a hiponatremia, o efeito colateral mais frequente [38].

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Em mulheres com sangramento uterino agudo, a dilatação de colo e a curetagem uterina podem ser realizadas como procedimento diagnóstico e terapêutico. O mecanismo terapêutico não está completamente esclarecido, mas acredita-se que o desnudamento cirúrgico da camada basal endometrial estimule agudamente todos os processos normais envolvidos na cessação do sangramento normal: coagulação, vasoconstricção e reepitelização [4].

De acordo com as diretrizes americanas e canadenses, a histerectomia e a ablação endometrial devem ser restritas ao fracasso ou à incapacidade de realizar o tratamento clínico, aos casos de anemia significativa com impacto sobre qualidade de vida ou na presença de patologias uterinas concomitantes [39].

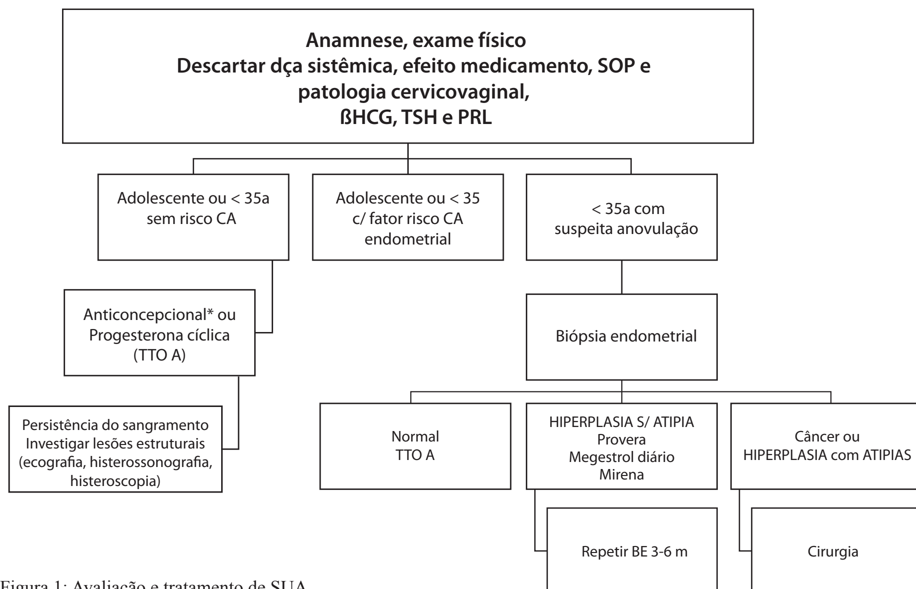


Figura 1: Avaliação e tratamento de SUA anovulatório Adaptado de: Sweet MG et al. 2012[25]

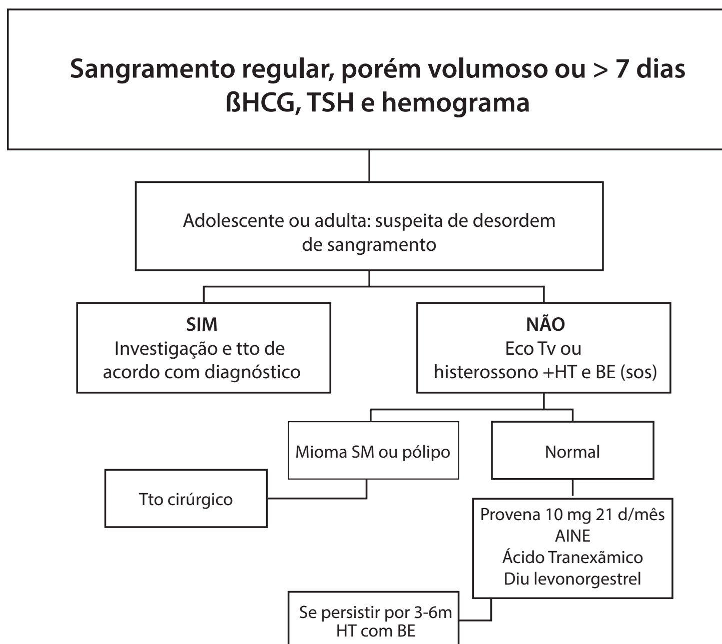


Figura 2: Avaliação e tratamento de SUA ovulatório.
Adaptado de: Sweet MG et al, 2012[25]

CONCLUSÃO

O sucesso no manejo do sangramento uterino anormal depende de um pronto e preciso diagnóstico. Patologias graves, como câncer e distúrbio de coagulação, devem ser excluídas.

Referências

1. Fraser IS, Langham S, Uhl-Hochgraeber K. Health-related quality of life and economic burden of abnormal uterine bleeding. Expert Rev Obstet Gynecol. 2009;4:179-89.
2. Shapley M, Jordan K, Croft PR. An epidemiological survey of symptoms of menstrual loss in the community. Br J Gen Pract. 2004; 54:359-63.
3. NICE. Clinical Guideline 44; Heavy menstrual bleeding 2007. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); Available at: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG44FullGuideline.pdf.
4. Fritz MA, Speroff L. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 8o ed. Pensilvânia (Filadelfia): Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 591-620.
5. Schorge JO, Halvorson LM, Bradshaw KD, Schaffer JI, Hoffnman BL, Cunningham FG. Ginecologia de Williams. 1a ed. Rio Grande do Sul (Porto Alegre): Artmed; 2011. p. 174-96.
6. Salamonsen LA. Tissue injury and repair in the female human reproductive tract. Reproduction. 2003; 125(3):301-11.
7. Maruyama T, Masuda H, Ono M, Kajitani T, Yoshimura. Human uterine stem/progenitor cells: their possible role in uterine physiology and pathology. Reproduction. 2010; 140(1):11-22.
8. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. Int J Gynaecol Obstet. 2011;113(1): 3-13.
9. Dreisler E, Stampe Sorensen S, Ibsen PH, Lose G. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20-74 years. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009; 33:102-8.
10. Preutthipan S, Herabutya Y. Hysteroscopic polypectomy in 240 premenopausal and postmenopausal women. Fertil Steril. 2005; 83:705-9.
11. Lieng M, Istre O, Sandvik L, et al. Prevalence, 1-year regression rate, and clinical significance of asymptomatic endometrial polyps: cross-sectional study. J Minim Invasive Gynecol. 2009; 16:465-71.
12. Naftalin J, Hoo W, Pateman K, Mavrelos D, Foo X, Jurkovic D. Is adenomyosis associated with menorrhagia? Hum Reprod. 2014; 29:473-9.
13. Wamsteker K, Emanuel MH, de Kruif JH. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. Obstet Gynecol. 1993; 82:736-40.
14. Shankar M, Lee CA, Sabin CA, Economides DL, KadirRA. Von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review. BJOG. 2004; 111:734-40.
15. Fadhlaoui A, Khrouf M, Chelbi A, Zahra K, Gouider E, Zhioua F, et al. Quality of life during menstruation in women with an inherited bleeding disorder: report of 31 cases. Tunis Med. 2012; 90(12):856-61.
16. Management of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction. Practice Bulletin No. 136. American College of Obstetricians and Gy-

necologists. Obstet Gynecol. 2013; 122(1):176-85.
17. Wilkinson PJ, Kadir RA. Management of Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2010: 23:22-30.
18. Claessens EA, Cowell CA: Acute adolescent menorrhagia. Am J Obstet Gynecol. 1981; 139(3):277-80.
19. Philipp CS, Faiz A, Dowling N, Dilley A, Michaels LA, Ayers C, et al. Age and the prevalence of bleeding disorders in women with menorrhagia. Obstet Gynecol. 2005; 105(1):61-6.
20. Kulp JL, Mwangi CN, Loveless M. Screening for Coagulation Disorders in Adolescents with Abnormal Uterine Bleeding. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2008; 21:27-30.
21. ACOG practice bulletin: management of anovulatory bleeding. Int J Gynaecol Obstet 2001; 72(3):263-71.
22. Boswell HB. The Adolescent with Menorrhagia: Why, Who, and How to Evaluate for a Bleeding Disorder. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2011; 24(4):228-30.
23. Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, Montgomery RR, Ortel TL, et al. Von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel Report (USA). Haemophilia 2008; 4(2):171-232.
24. LaCour DE1, Long DN, Perlman SE. Dysfunctional Uterine Bleeding in Adolescent Females Associated with Endocrine Causes and Medical conditions. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2010;23(2):62-70.
25. Sweet MG, Schmidt-Dalton TA, Weiss PM, Madsen KP. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. Am Fam Physician. 2012;85(1):35-43.
26. Min-Jeong Kim, Jin-Ju Kim, Sun Mie Kim. Endometrial evaluation with transvaginal ultrasonography for the screening of endometrial hyperplasia or cancer in premenopausal and perimenopausal women.Obstet Gynecol Sci 2016;59(3):192-200.
27. Corbacioglu Esmer A, Akbayir O, Goksedef BP, Gunduz N, Kisacık S, Dagdeviren H, et al. Is there an appropriate cutoff age for sampling the endometrium in premenopausal bleeding?. Gynecol Obstet Invest. 2014;77(1):40-4.
28. Lee JH, Dighe MK, Dubinsky TJ. Postmenopausal Endometrial Bleeding. Ultrasound Clinics. 2012; 7(1):123-32.
29. Gupta JK, Chien PF, Voit D, Clark TJ, Khan KS. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand 2002; 81(9):799–816.
30. Raouf SA1, Gupta P, Papaioannou S, Pradhan P. Endometrial thickness for invasive investigations. Climacteric. 2011; 14(1):117-20.
31. Sheikh M, Sawhney S, Khurana A, Al-Yatama M. Alteration of sonographic texture of the endometrium in postmenopausal bleeding. A guide to further management. Acta Obstet Gynecol Scand. 2000; 79:1006-10.
32. Van Doorn HC1, Timmermans A, Opmeer BC, Kruitwagen RF, Dijkhuizen

FP, Kooi GS et al. What is the recurrence rate of postmenopausal bleeding in women who have a thin endometrium during a first episode of postmenopausal bleeding?. Acta Obstet Gynecol Scand. 2008; 87(1):89-93.

33. Archer DF: Menstrual-cycle-related symptoms: a review of the rationale for continuous use of oral contraceptives. Contraception 2006; 74(5):359-66.

34. Lethaby A, Augood C, Duckitt K, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2007; 17(4).

35. Hall P, Maclachlan N, Thorn N, Nudd MW, Taylor CG, Garrioch DB. Control of menorrhagia by the cyclo-oxygenase inhibitors naproxen sodium and mefenamic acid. Br J Obstet Gynaecol. 1987; 94(6):554-8.

36. Phaliwong P, Taneepanichskul S: The effect of mefenamic acid on controlling irregular uterine bleeding second to Implanon use. J Med Assoc Thai. 2004; 87(Suppl 3):64-8.

37. Nilsson IM. Clinical pharmacology of aminocaproic and tranexamic acids. J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol). 1980; 14:41-47.

38. Edlund M, Blomback M, Fried G. Desmopressin in the treatment of menorrhagia and no common coagulation factor deficiency but with prolonged bleeding time. Blood Coagul Fibrinolysis. 2002; 13(3):225-31

39. Matteson KA, Rahn DD, Wheeler TL, Casiano E, Siddiqui NY, Harvie HS, et al. Nonsurgical management of heavy menstrual bleeding: a systematic review. Obstet Gynecol. 2013; 121(3):632-43.



CARACTERÍSTICAS DA CONSULTA GINECOLÓGICA NA RECÉM-NASCIDA, NA INFÂNCIA E NA ADOLESCÊNCIA

José Domingues dos Santos Junior

Não é primordial que o profissional tenha formação específica, nos dois últimos casos. São necessários, no entanto, requisitos básicos como tempo, paciência e suavidade no trato, em todos os casos

42 Características da consulta ginecológica na recém-nascida, na infância e na adolescência

José Domingues dos Santos Junior

A abordagem ginecológica exige, do profissional que necessita ou deseja realizá-la, conhecimento do processo de maturação somático e genital e da anatomia e fisiologia do sistema reprodutivo, das transformações psíquicas e sociais que se manifestam durante as diversas etapas do desenvolvimento infantil e da adolescência[1].

Três períodos se distinguem nesse processo de desenvolvimento da menina[2]: neonatal, pré-puberal ou infância, e puberal ou adolescência

PERÍODO NEONATAL

O primeiro exame ginecológico da menina deve ser feito, segundo Huffman[2], logo após o nascimento, no berçário, onde é possível certificar a normalidade da genitália externa feminina com visualização do clitóris, dos grandes e pequenos lábios e do orifício himenal. Realiza-se também a palpação abdominal e inguinal para identificar a presença de tumores ou herniações.

Considera-se normal o entumescimento desta genitália após o nascimento, além da presença de leucorreia branca devido à presença de hormônios maternos e principalmente à ação do estrogênio, que pode algumas vezes causar um sangramento vaginal na recém-nata (aparece do 2º ao 5º dia de vida e desaparece em três a cinco dias), assim como causar aparecimento de broto mamário uni ou bilateral, com saída de secreção conhecida como "leite de bruxa" e que desaparecerá em torno de duas ou três semanas[3].

Quando estão presentes os sinais de edema vulvar, leucorreia, ingurgitamento mamário e ou sangramento vaginal configura-se a chamada "crise genital da recém-nascida", que também ira desaparecer espontaneamente em três a cinco dias [4].

Observar também alterações nos mamilos, sendo mais comum a politelia, que é a presença de dois ou mais mamilos distribuídos na linha hemiclavicular ("linha láctea") [3].

Ao se identificar alterações na genitália externa, como dificuldade de distinguir o sexo (genitália ambígua) ou outras malformações, as neonatas devem ser levadas a ambulatório específico com equipe multiprofissional incluindo geneticista, cirurgião pediátrico, urologista pediátrico, ginecologista infanto puberal, entre outros, para melhor resolução do problema.

Achados mais simples, mas não menos importantes, como hímen imperfurado ou clitóris aumentado, devem ser relatados para acompanhamento posterior[4].

PERÍODO PRÉ-PUBERAL

Após o nascimento e até os primeiros sinais do prenúncio da puberdade esta menina pode apresentar uma série de problemas ginecológicos, como corrimento vaginal; coalescência de pequenos lábios; sangramento vaginal/vulvar; lesões vulvares (ulcerações ou vegetações tipo verrugas); prurido vulvar; crescimento das

mamas (telarca precoce); crescimento dos pelos pubianos (pubarca precoce); e outros

Para identificação destas alterações, além da anamnese cuidadosa com coleta de dados do nascimento até o dia atual, na consulta deverá ser realizado um exame físico que não necessariamente precisa ocorrer na primeira consulta, e é de fundamental importância que a criança se sinta segura e estabeleça o mínimo de vínculo com o profissional[5].

Em primeiro lugar, a criança deve estar vestida com um avental, de tamanho adequado para sua idade. No caso de o exame ser realizado sem roupa, deve ficar deitada na mesa ou maca de exame coberta com um lençol. Realizar o exame geral, com análise das mucosas oculares, orofaringe e boca (incluindo as condições e estádio da dentição), palpação de pescoço para a procura de gânglios cervicais e palpação de tireoide e, de forma descendente, examinar mamas e mamilos (número, posição no tórax e se, com presença de botão mamário, medir com fita métrica ou uma pequena régua a distância do mamilo até o sulco mamário). Seguir com palpação superficial e profunda do abdome, verificando se há visceromegalias e/ou tumorações, principalmente em fossas ilíacas. Observar se há presença de herniações umbilicais e inguinais. Por fim, pesquisar sinal de descompressão brusca.

Neste momento deve-se posicionar a criança com as pernas fletidas e juntando os calcanhares para exame da genitália, ou realizar o exame com a criança no colo da mãe[6]. Procure "brincar" com a criança pedindo que ela faça a posição das pernas como uma bailarina ou uma borboleta.

Utilizar luvas nas duas mãos e com os dedos polegar e indicador pinçar os grandes lábios e projetá-los para a frente e ligeiramente para fora. Com isso, pode-se observar os grandes e pequenos lábios, o clitóris, o hímen e seu pregueamento com segurança e sem incomodar a criança. Observar se o hímen se encontra pérvio (aberto) ou imperfurado. No caso de se detectar que há imperfuração, ou qualquer de seus subtipos (semilunar ou anular, septado, cribiforme, microperfurado), deve-se registrar no prontuário para acompanhamento posterior ou referenciar para serviço de ginecologia infanto-juvenil para investigação específica[5]. É importante, neste momento, avaliar se a higiene local está adequada e orientar o responsável.

Observar se os pequenos lábios (ninfas) estão separados (padrão anatômico normal), parcialmente aglutinados (coalescidos) ou totalmente aglutinados. Na presença de aglutinação parcial ou total das ninfas, adota-se a conduta de utilização de creme à base de estrogênio na rafia mediana, durante 2 a 3 semanas, acompanhado de substância umidificadora no restante da vulva (qualquer hidratante, incluindo óleo mineral ou vaselina líquida). Deve-se realizar uma avaliação ao final desse período para verificar se as ninfas voltaram ao padrão normal ou se há necessidade de mais um período de tratamento. Caso haja o aparecimento de pelos pubianos ou de broto mamário, o tratamento deve ser interrompido por até 60 dias, com posterior reavaliação. Em se mantendo a aglutinação das ninfas, recomenda-se a repetição do tratamento [4,6].

Examinar o clitóris e, se este estiver aumentado (hipertrofiado), deve ser pesquisada hipertrofia congênita de supra renal, caso o diagnóstico não tenha sido realizado anteriormente.

Pedir para a criança tossir (manobra de Valsalva) e observar se há saída de secreção pela vagina e quais são suas principais caraterísticas, como cor e odor. Avaliar se há necessidade de colher material para identificação da presença de alguma bactéria específica. Esse procedimento deve ser realizado com um Swab para meio de cultura e de forma delicada e rápida.

As crianças alérgicas ou com quadro de infecções repetidas de vias aéreas superiores podem apresentar, concomitantemente, leucorreia por contaminação sistêmica ou por inoculação de germes presentes nas mãos. A leucorreia com consequente vulvovaginite será abortado em outro capítulo.

O exame especular e a colpovirgoscopia só devem ser realizados por profissional habilitado e muitas vezes sob narcose, em situações especiais como busca e retirada de corpo estranho, suspeita de tumor, traumatismo, ou para esclarecer alguns sangramentos vaginais. Os instrumentos mais utilizados são o otoscópio infantil e o colpovirgoscópio de Bicalho, além do espéculo de virgem ,o espéculo nasal e o histeroscópio[3,5,6].

É importante ressaltar que o profissional que realiza o atendimento à criança e à adolescente necessita conhecer os critérios de desenvolvimento puberal descritos por Marshall e Tanner[7], com o objetivo de diagnosticar quadro de telarca ou pubarca precoce isolada. Crianças que referem crescimento de mamas ou pelos pubianos precisam ser classificadas segundo esses critérios. Nessa situação, é necessária a realização do exame de Raio-X de punho para verificação se a idade cronológica da criança está compatível com a idade biológica. Deve-se realizar também ecografia pélvica para visualização dos ovários e do útero, identificando se há estímulo hormonal.

Caso a idade biológica seja igual à idade cronológica, trata-se de quadro de telarca ou pubarca precoce isolada. Nessa situação, a conduta será tranquilizar a família e apenas acompanhar essa criança, pois a maioria manterá o atual estádio de Tanner e sua evolução ocorrerá normalmente até atingir sua puberdade.

Caso a idade biológica seja superior à idade cronológica, se houver sinais de ação hormonal nos ovários e no útero ou presença de menarca, deve-se referenciar a criança para serviço especializado de ginecologia infantil ou endocrinologia pediátrica.

PERÍODO DA ADOLESCÊNCIA

Alguns autores sugerem que a adolescência seja dividida em duas etapas: a inicial, dos 10 aos 14 anos, e a tardia, dos 15 aos 19 anos. Normalmente aquelas que se encontram na fase inicial são acompanhadas da mãe e ou responsável durante o exame ginecológico e são as que exigem maior habilidade e tempo de conversa para a realização do exame físico, pois são bastante resistentes devido ao pudor acentuado [3,8].

Na fase tardia, elas demonstram maior interesse em ter a consulta

sem a presença da mãe ou acompanhante e embora apresentem medo do exame ginecológico são menos resistentes em fazê-lo.

Na adolescência, os problemas ginecológicos mais frequentes são: irregularidade menstrual; dismenorreia; leucorreia; orientação sobre anticoncepção; assimetria mamaria; acne; aumento de pelos no corpo; suspeita de infecção de transmissão sexual; agressividade e labilidade de humor no pré menstruo

No exame ginecológico realizado na adolescência, deve-se manter o mesmo rigor na anamnese, com levantamento de dados desde o pré-natal e do parto, além de como foi o desenvolvimento neuropsicomotor (com que idade andou, falou, engatinhou etc) e da ordem cronológica com que apareceram características sexuais secundárias (idade da telarca, pubarca e menarca). Se já estiver menstruando, avaliar as características do ciclo menstrual quanto ao intervalo - regulares (de 28 em 28 dias) ou irregulares, duração em dias e também a quantidade do fluxo (perguntar quantos pacotes de absorvente são gastos em cada menstruação, pois o uso de dois ou mais pacotes no mês pode caracterizar hemorragia). Avaliar ainda a presença de cólicas menstruais e sintomas como irritabilidade, agressividade e/ou tristeza, aumento de apetite para doces e inchaço das mamas e abdome, sintomas que caracterizam a tensão pré-menstrual.

Outro dado de anamnese muito importante, que às vezes cria situações de embaraço na consulta, pela presença da mãe ou outro acompanhante adulto, é quando ao questionamento sobre atividade sexual. Ela pode estar namorando, ficando ou pegando, e estes tipos de relacionamento podem incluir apenas beijos, abraços ou até mesmo relações sexuais. Quando há duvida se a mãe ou o acompanhante sabem que esta adolescente já iniciou as relações sexuais, é melhor não perguntar naquele momento. Em outra ocasião da consulta, solicitar que o acompanhante aguarde fora do consultório, para que seja assegurada a confidencialidade da consulta, direito este garantido pelo Estatuto da Criança e do Adolescente(ECA).

Inicia-se o exame físico com as medidas antropométricas, onde também deve ser aferida a pressão arterial da adolescente, após a colocação de avental apropriado. Em muitos serviços, estas medidas são realizadas por equipe de enfermagem em uma sala de pré-consulta.

Na realização da ectoscopia, dar atenção especial para a presença de acne e pelos na face, tórax anterior e posterior e no abdome. Avaliar a dentição, se em uso ou não de aparelhos ortodônticos, higiene bucal, palpação de região cervical, tanto da tireoide quanto da cadeia ganglionar.

Deve-se realizar a classificação de Tanner para pelos pubianos e mamas e, no exame das mamas, observar também se há simetria ou assimetria das mamas. Verificar os mamilos e a aréola, quanto ao número e posição no tórax, se há nódulos ou descarga papilar. No abdômen, inspecionar e palpar à procura de visceromegalia ou alguma tumoração. Se referir atraso menstrual, verificar o fundo do útero para análise de possibilidade de gravidez.

Completar o exame com visua-

lização da coluna cervical e torácica, devido a vícios posturais, comuns nesta faixa etária, além dos membros inferiores com verificação de circulação venosa.

Se essa adolescente relatar que ainda não teve relações sexuais e não traz a consulta queixa alguma relacionada a qualquer estrutura da sua genitália externa ou períneo, o exame especular pode e deve ser protelado para consultas subsequentes. Se já iniciou atividade sexual (com 5 ou mais relações sexuais) e ou com queixa de leucorreia, ferida ou caroço na vagina, sangramento vaginal ao ter relação sexual ou prurido, deve-se realizar o exame ginecológico com colocação de espéculo vaginal - tendo, logicamente, o consentimento da adolescente.

Esse exame sempre deve ser realizado com a presença de algum profissional da enfermagem ao lado ou com a presença do acompanhante, se esse já souber que a adolescente iniciou a atividade sexual.

O Ministério da Saúde, por meio do Instituto Nacional de Câncer (INCA), não recomenda a realização de exame de Papanicolau em adolescentes e jovens até 25 anos de idade[9]. Refletir se naquelas que viveram violência sexual com penetração e aquelas que apresentam infecções de transmissão sexual atual ou de repetição, principalmente HPV, se não é importante a coleta de material para o exame de Papanicolau, pois alguns autores têm descrito a presença de alterações pré cancerígenas tipo NIC II e III em colo uterino de adolescentes [10].

Deve-se verificar se as adolescentes estão com calendário de vacinação completo de acordo com a sua idade (tríplice viral, dT, hepatite B e HPV).

Lembrar que uma característica importante das adolescentes quando estão sendo submetidas a uma anamnese é referir uma queixa ou um sintoma que, na realidade, não é o verdadeiro motivo que a trouxe à consulta, pois o problema ou o que ela gostaria de ver abordado no atendimento é outro tema, completamente diferente, principalmente quando se trata de alguma queixa ou problema ligado à esfera sexual.

Por exemplo: refere uma dor abdominal, mas na realidade teve sua iniciação sexual e esta tomando um anticoncepcional oral indicado por uma amiga e ela quer saber se está tomando corretamente [1,3,8].

Por fim , é importante ressaltar que na consulta ginecológica da criança e da adolescente não é primordial que o profissional tenha formação específica. No entanto, há necessidade de que esse profissional tenha como requisitos básicos tempo, paciência e suavidade no trato com a paciente[8].

Referências

1. Magalhães M.L.C . A consulta ginecológica: Neonata-Infância-Adolescência In: Magalhães M.L.C, Reis J.T.L .Compêndio de Ginecologia Infanto-Juvenil: Diagnóstico e Tratamento. .Rio de Janeiro: MEDSI, 2003: 53-67.
2. Huffman JW, Dewhurst CL, Caprano VJ. Examination of de newborn. In: The gynecology of childhood and adolescence. 2 ed., Philadelphia: Sunders, 1981: 70-75.
3. Magalhães M.L.C . Consulta ginecológica: Recém nascida -Infância-Adolescência. In: Magalhães M.L.C, Reis J.T.L . Ginecologia Infanto-Juvenil- Diagnóstico e Tratamento. Rio de Janeiro: Medbook, 2007:51-66.
4. Zegueir BK. Examen en la recién nascida. In: Ginecologia infanto-juvenil. 2 ed., Buenos Aires: Medica Panamericana, 1987:49-54
5. Zegueir BK. Examen en la primera y secunda infancia. In: Ginecologia infanto-juvenil. 2 ed., Buenos Aires: Medica Panamericana, 1987: 55-61
6. Sanfilippo JS, Muran D, Lee PA, Dewhurst J. The physical exam in the pediatric and adolescent patient. In: Pediatric and adolescent gynecology. Philadelphia: WB Sunders Company, 2009:113-123
7. Zegueir BK. Examen en las adolescentes. In: Ginecologia infanto-juvenil. 2 ed., Buenos Aires: Medica Panamericana, 1987: 62-70
8. Mendez R.J.M. Características de la consulta adolescente. In: Enfoque actual da la adolescente por el ginecólogo. Uma visión latino-americana. 2ª ed. Buenos Aires: Ascune, 2005: 124-130.
9. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero/ Instituto Nacional de Câncer. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Divisão de Apoio à rede de Atenção Oncológica- Rio de Janeiro: INCA, 2011.
10. Monteiro D.L.M. et al. Incidence of cervical intraepithelial lesions in a population of adolescents treated in public health services in Rio de Janeiro, Brazil. Rev. saúde pública. São Paulo, v. 25, n. 5, p. 1113-1122, 2009

43 PUBERDADE PRECOCE: O PAPEL DO GINECOLOGISTA

José Domingues dos Santos Junior
Larissa Maciel Ribeiro

> *Em meninas, antes dos 8 anos de idade, e em meninos, antes dos 9, o aparecimento de caracteres sexuais teve a desnutrição incluída recentemente entre fatores que podem alterar o desenvolvimento puberal*

43 Puberdade precoce: o papel do ginecologista

José Domingues dos Santos Junior
Larissa Maciel Ribeiro

DEFINIÇÃO

Classicamente definida como o aparecimento de caracteres sexuais secundários em meninas antes dos 8 anos de idade e antes dos 9 anos em meninos[1,2] A incidência em crianças americanas varia de 1:5,000 a 1:10,000 [3]. Considerada, geralmente, uma patologia benigna é 4 vezes mais frequente em meninas do que em meninos [4]

Em dois grandes estudos americanos, o Pediatric Reserch in Office Settings – PROS e o National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES, identificaram telarca e pubarca antes dos oito anos em 10,5% das meninas brancas e em 37,8% das meninas negras, e antes dos sete anos em 5% das meninas brancas e em 15,4% das meninas negras. Apesar da diminuição da idade da telarca, não se observou uma diminuição na idade de ocorrência da menarca. Baseado nesses estudos, alguns novos *guidelines* sugeriram considerar puberdade precoce pela presença de caracteres sexuais secundários antes de 6 anos em meninas afro-americanas e 7 anos em meninas caucasianas[5].

Existe ainda controvérsia quanto a idade normal para o início puberal, pois tem sido descrito um subgrupo de crianças normais que iniciam a puberdade mais cedo e que progridem lentamente ou apresentam involução dos sinais puberais, sem repercussão sobre a idade da menarca ou sobre a estatura final [2].

A puberdade precoce representa um grupo de doenças que abrange desde as variantes normais do crescimento (telarca e pubarca precoce), até condições cujo rápido diagnóstico e tratamento podem ser fatores decisivos para a sobrevida da criança (como o tumor de células germinativas) [1].

Mais recentemente a desnutrição tem sido relacionada como um dos fatores que pode alterar o desenvolvimento puberal, assim a retomada do crescimento em crianças com subnutrição fetal e fetal/ pós-natal pode estar associado com a puberdade precoce [6]. Outro fator ambiental que pode influenciar o período da puberdade são os disruptores endócrinos (produtos químicos industrializados, pesticidas, fito estrogênios) podendo antecipar o período puberal [7].

CLASSIFICAÇÃO

Os quadros de puberdade precoce podem ser separados em duas categorias:

1. **Puberdade Precoce Verdadeira** (central, isossexual, completa ou dependente do GnRH) - quando há ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e secundariamente o aparecimento de sinais puberais, sendo orgânica quando há lesão cerebral e idiopática quando não há lesão. A forma idiopática é responsável por 80% dos casos de Puberdade Precoce Verdadeira (PPV), sendo

um diagnóstico de exclusão [1,2,8,9,10,11]. Mais raramente, pode resultar de um tumor, infecção, anormalidade congênita ou lesão traumática afetando o hipotálamo[2,8]. Tumores do sistema nervoso central (craniofaringiomas, hamartomas de hipotálamo, astrocitomas, gliomas, neurofibromas) surgem usualmente antes dos 4 anos de idade. Malformações congênitas do tipo hidrocefalia, microcefalia, cistos aracnoides podem estar associadas a PPV.

A incidência familiar de puberdade precoce central em mais de 27,5% dos casos sugere uma causa genética. Recentemente, mutações nos genes KISS1, KISS1R e MKRN3 1 têm sido associados com puberdade precoce central [12].

2. **Pseudopuberdade precoce** (periférica, iso ou heterossexual, incompleta ou não dependente de GnRH) que estão relacionadas a patologias primárias das gônadas e suprarrenais e não associados a produção de gonadotrofinas hipofisárias[13] .

A pseudopuberdade precoce tem como principais causas:

a) Ovariana: a mais frequente é o tumor ovariano produtor de esteroides sexuais. O tumor de células da granulosa representam quase 60% destes tumores. Outros tumores: arrenoblastomas, gonadoblastomas, tecomas, cistoadenomas, cistos ovarianos benignos e tumores produtores de hCG.

b) Adrenal: tumores adrenais produtores de estrogêneo (adenocarcinomas e adenomas) e hiperplasia congênita de supra renal.

-Síndrome de MacCune Albright: representa 5% dos casos de pseudopuberdade precoce e se caracteriza por displasia óssea, hiperpigmentação da pele com manchas "café com leite" e precocidade sexual [11].

-Hipotireoidismo infantil: quadros prolongados podem provocar adiantamento da puberdade [13].

-Iatrogênica: utilização de hormônios de fonte exógena.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é clínico tendo que ter como elementos: aparecimento dos caracteres sexuais secundários, rápida progressão dos Estádios de Tanner e aumento significativo na velocidade de crescimento (VC) ou da idade óssea (IO)[2,8].

Anamnese: Caracterizar sinais e sintomas atuais e pregressos, antecedentes de doenças do sistema nervoso central como traumatismo craniano, malformações, sequelas de infecção e epilepsia, presença de cefaleia ou de dor abdominal sem causa específica, além de exposição a esteroides sexuais exógenos. Colher a história familiar, pois em mais da metade das vezes o tempo da puberdade é de herança hereditária [13].

Exame físico: Presença dos caracteres sexuais secundários com estadiamento das mamas e pelos pubianos segundo os critérios de Tanner e Marshall [14]. Avaliar o peso, a estatura e as curvas de crescimento[15]. Esfregaço vaginal colhido através do hímen com cotonete, se estiver atrófico, próprio da infância, mostra ausência de

estímulo estrogênico [13].

Exames de Laboratório: uma atenção especial deve ser dada aos inúmeros exames e testes laboratoriais atualmente existentes que podem em vez de auxiliar na elucidação dificultar a interpretação e induzir ao erro do diagnóstico [2].

1. LH basal: Valores de LH basais maiores que 0,6 UI/L pelo método imunofluorimétrico indicam causa central
2. LH apos estimulo com 100 mg de GnRH: Dosar 30, 60, 90 e 120 minutos; o pico de LH ocorre entre os pontos de 60 e 90 minutos. Valor de pico de LH/FSH > 1 ou LH> 10 IU/L são indicativos de teste positivo.
3. LH apos estimulo com Acetato de leuprorrelina: Dosa-se 120 minutos após aplicação e valores de LH acima de 10 mUI/mL indicam ativação do eixo hipotalâmico.
4. FSH basal: não são muito úteis no diagnóstico de puberdade precoce central mas a relação LH/FSH > 1 sugere ativação puberal e quando o valor for muito baixo pode sugerir puberdade precoce periférica
5. Estradiol
6. Androgênios
7. TSH e T4
8. HCG
9. Hormônio de crescimento

O padrão ouro atual é o teste de estimulo com GnRH e dosagem de LH e o seu pico isolado alem da relação LH/ FSH4 .

Outras dosagens como esteroides sexuais, dosagem de gonadotrofina, análise da função tireoidiana, testosterona total, sulfato de dehidroepiandrostenediona (SDHA), androstenediona, 17 OH progesterona são importantes para o diagnóstico diferencial de causas secundárias de PP1 .

O teste de estimulo com GnRH consiste na administração de GnRH, com dosagem de FSH e LH em 30 minutos., relação FSH/LH > 1 e LH 30' > 15UI/mL relacionam-se a 100% de sensibilidade; 62% de especificidade e 81,2% de acurácia no diagnóstico de puberdade precoce central [9].

Exames de imagem*:* Raio X de mão e punho do lado não dominante, a fim de determinar idade óssea (uma diferença superior ou igual a dois desvios padrões entre a idade óssea e a cronológica indica estímulo estrogênico sobre os ossos). Ultrassonografia pélvica e abdominal identifica presença de tumores ovarianos císticos ou sólidos [13].Ressonância Nuclear Magnética e Tomografia Computadorizada: avaliam lesão do sistema nervoso central [13].

TRATAMENTO E PROTOCOLO NO DISTRITO FEDERAL

Os objetivos do tratamento da puberdade precoce são:

- identificar a etiologia e tratar a causa quando possível;

- interromper o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários prematuros até o início da puberdade em idade normal;

- diminuir o impacto sobre a estatura final e o desenvolvimento psicossocial do indivíduo, inclusive com diminuição do risco de abuso sexual [9].

O tratamento de meninas com puberdade precoce idiopática verdadeira deve ser realizado com análogos agonistas do GnRH (GnRH-a) que levam a um bloqueio hipofisário [13].

Disponíveis no mercado em apresentações para uso nasal e subcutâneo diário ou de depósito, o GnRH-a de liberação lenta (depot 3,75 mg) aplicados a cada quatro semanas são os mais utilizados atualmente no Brasil.

Também pode ser utilizado o triplo desta dose em aplicações a cada três meses, mas são necessários mais estudos para avaliar se este esquema é superior ao tratamento clássico mensal [9].

A terapia de GnRH-a parece ter um efeito positivo sobre a altura final adulta em meninas com puberdade precoce, enquanto a adição de GH pode melhorar esse resultado[16].

Estudos recentes propõem o uso do implante subcutâneo de histrelina, com bons resultados na supressão das gonadotrofinas. A formulação apresenta como principais vantagens a facilidade de uso, com maior aderência ao tratamento, e a diminuição da dor e do desconforto ligados à injeção mensal [9].

Para a confirmação da supressão realiza-se a simples dosagem de gonadotrofinas e mantém a medicação até a menina atingir 12 ou 12,5 anos pela idade óssea. Quanto menos avançada a idade óssea, maior será o crescimento estatural. O emprego concomitante do hormônio de crescimento poderá acrescentar alguns centímetros [13].

Os casos de PP periférica ou não dependente de GnRH identifica-se a causa e na maioria das vezes a resolução é cirúrgica com extirpação da estrutura doente[1,8,10]. Na presença de pseudopuberdade precoce heterossexual por hiperplasia congênita da suprarrenal, corticoterapia pelo resto da vida será indispensável.

No Distrito Federal ao nos depararmos com um caso suspeito de Puberdade Precoce tipo Central (GnRH dependente) devemos obter além de uma boa história clínica e anamnese detalhada os exames de idade óssea, dosagem de LH basal, dosagem de estradiol e ecografia pélvica.

Em confirmando a PP xerocar e anexar estes documentos, com CID: E22.8, preencher formulário de Laudo de Solicitação/Avaliação e autorização de medicamentos do componente especializado da assistência farmacêutica, além de documentos pessoais da criança e seus responsáveis legais e preenchimento de termo de consentimento livre e esclarecido.

O caso será avaliado por uma comissão de endocrinologistas que autorizam ou não a liberação da medicação (site: gemex@saude.df.gov.br).

Referências

1. Monte O, Longui CA, Calliari LEP. Puberdade Precoce: Dilemas no Diagnóstico e Tratamento. Arq Bras Endocrinol Metab 45(4). 2001: p. 321-329.
2. Damiani D. Diagnóstico Laboratorial da Puberdade Precoce. Arq Bras Endocrinol Metab 46(1). 2002: p. 85-90.
3. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. In Clinical endocrinology. 2002;56(2):129-148.
4. Wen Y, Liu SD, Ling YS, Luo Y, Liu Q. Association of PAEs with Precocious Puberty in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. nt. J. Environ. Res. Public Health 2015, 12, 15254–15268.
5. Mc Lean MD, Davis AJ, Reindollar RH. Abnormalities of Female Pubertal Development. [Online].; 2015. Available from: HYPERLINK "file:///C:\\Users\\José\\Downloads\\www.endotext.org" www.endotext.org .
6. Pross L, Gustafsson J. Is Early Puberty Triggered by Catch-Up Growth Following Undernutrition? Int. J. Environ. Res. Public Health 2012, 9, 1791-1809.
7. Wei C, Crowne EC. Recent advances in the understanding and management of delayed puberty. Arch Dis Child 2016;101:481–488.
8. Silva ACCS, Adan LF. Crescimento em meninos e meninas com Puberdade Precoce.Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47(4):422-431.
9. Puberal MdGI. FEBRASGO. [Online].; 2015 [cited 2015. Available from: HYPERLINK "file:///C:\\Users\\José\\Downloads\\www.febrasgo.org.br\\manuais" www.febrasgo.org.br/manuais .
10. Herter LD, Rebischke F, Santos RF, Chiattone A. Síndrome de Mac Cune Albright: Relato de caso e revisão da literatura. Femina 2002; 30(3): 183-6.
11. Rehme MFB, Berezowski G, Souza LP. Puberdade precoce: avaliação clínica e diagnóstico. Femina 2000; 28(4):201-3.
12. Shim YL. An update on the genetic causes of central precocious puberty. Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2016;21:66-69.
13. Machado LV. In Endocrinologia ginecológica. 2 ed, 2006: 273-84.
14. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child 1969; 44: 291-303..
15. Lima ACRF, Monteiro RMJ, Feitosa FEL, Mota RMS, Alencar CAJ, Bruno ZV. Avaliação ultra-sonográfica da genitália interna de meninas com puberdade precoce centra idiopática antes e durante o tratamento com análogos de GnRH. Rev Bras Ginecol Obstet 2006;28(7):410-5.
16. Lin P, Li Y, Yang CL. Gonadotropin Releasing Hormone Agonist Treatment to Increase Final Stature in Children With Precocious Puberty. A Meta-Analysis. Medicine 2014; 90(27): 1-8.



PUBERDADE TARDIA

José Domingues dos Santos Junior
Larissa Maciel Ribeiro

Afeta aproximadamente 2% dos adolescentes. Duração do tratamento de indução da puberdade é de cerca de três anos. Nos casos de deficiência estrogênica deve-se estimular consumo de cálcio e de vitamina D

44 Puberdade tardia

José Domingues dos Dantos Junior
Larissa Maciel Ribeiro

DEFINIÇÃO

Quando há um atraso no início do desenvolvimento ovariano, e por consequência atraso no desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, ou quando a idade corresponder a 2 ou 2,5 desvios padrões superior da idade média em que esses eventos ocorrem na população tradicionalmente, isto é, aos 14 anos em meninos e aos 13 anos em meninas[1,2]. Afeta aproximadamente 2% dos adolescentes.

Uma investigação clínica deve ser indicada quando [3]:

- a menina apresenta amenorreia primária até a idade de 16 anos ou após três anos da telarca

- os caracteres sexuais secundários não surgirem até os 14 anos

- o peso e a altura estiverem significativamente retardados [4.]

A maioria dos casos de puberdade tardia relaciona-se a atraso simples do desenvolvimento puberal, seja de causa primária, constitucional ou secundária a doenças sistêmicas ou desnutrição [3].

Há uma variabilidade considerável na idade de início e duração da puberdade normal, pois esta é influenciada por fatores genéticos, endócrinos e ambientais, a fim de produzir o desenvolvimento gradual de características sexuais secundárias e o crescimento estatural [5].

CLASSIFICAÇÃO

A puberdade tardia pode ser dividida em três grupos:

Hipogonadismo hipogonadotrófico permanente:
Deficiência hipotalâmica com níveis baixos de FSH e LH[1].

Hipogonadismo hipogonadotrófico funcional:
Maturação retardada do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, podendo ser ocasionada por doença celíaca ou anorexia nervosa [1,2].

Hipogonadismo hipergonadotrófico:
Disfunção gonadal com níveis altos de FSH e LH [1].

Atraso constitucional do desenvolvimento puberal (o mais comum em ambos os sexos):
Corresponde a 30% dos casos em meninas e geralmente se deve a fatores genéticos, com história familiar materna semelhante, ou associada a doenças crônicas como desnutrição, nefropatias, cardiopatias e enteropatias.

Nesses casos a dosagens de gonadotrofinas e estradiol encontram-se normais [4,5].

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO PERMANENTE

Deve-se a distúrbios primários do eixo hipotálamo-hipofisário, com diminuição ou abolição da produção de gonadotrofinas, levando a um quadro clínico variável, dependendo do déficit gonadotrófico[3,6].

As causas mais frequentes são:

-Tumores do sistema nervoso central: germinomas, gliomas, astrocitomas, craniofaringiomas. Estes últimos correspondem ao tumor mais comum, com pico de incidência entre 6 e 14 anos, podendo ainda estar associado a diabetes insipidus e déficits endócrinos, como redução da secreção do hormônio do crescimento (75%), gonadotrofinas (40%), hormônio adrenocorticotrófico (25%) e TSH (25%).

No momento do diagnóstico, 40% a 87% dos pacientes apresentam, pelo menos, um déficit hormonal[7].

-Doenças adquiridas do sistema nervoso central: infecções (tuberculose), defeitos congênitos, hidrocefalia e radioterapia.

-Deficiência isolada de gonadotrofinas: representada pela Síndrome de Kallmann, ocorre aplasia ou hipoplasia dos bulbos olfatórios, levando a anosmia ou hiposmia.

-Doenças genéticas: principalmente a Síndrome de Laurence-Moon-Biedl (obesidade, polidactilia e retinopatia pigmentar) e a Síndrome de Prader-Labhart-Willi (hipotonia congênita, obesidade severa e debilidade mental).

Com o objetivo de elucidar a etiologia de alguns diagnósticos de hipogonadismo hipogonadotrófico, progressos recentes na tecnologia de sequenciamento de DNA têm produzido uma riqueza de informações sobre a composição genética humana, revelando a natureza complexa do sistema neuroendócrino[8]. A descoberta da kisspeptina e de seu receptor acoplado à proteína G (KISS1R ou GPR54) demonstrou que mutações genéticas causando inativação de GPR54 (receptor KISS1) foram relatadas pela primeira vez em dois casos independentes com hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático em 2003[5].

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO FUNCIONAL

-Hipotireoidismo: pode interferir na maturação óssea e no crescimento.

-Anorexia nervosa e atividade física excessiva: distúrbio psiquiátrico grave, com distorção da imagem corporal e obsessão pela perda de peso.

Classificada como hipogonadismo hipogonadotrófico funcional, pois compreende disfunção hipotalâmica passível de reversão, assim como situações de estresse severo e atividade física excessiva[3].

-Doenças crônicas e desnutrição: perda de peso severa capaz de chegar a 50% ou mais, aliada a diminuição na produção de gonadotrofinas, que retornarão aos níveis normais com a normalização do peso[2].

HIPOGONADISMO HIPERGONADOTRÓFICO

Ocorre quando o eixo hipotálamo-hipofisário é normal com níveis de gonadotrofinas séricas elevadas devido a uma falência gonadal primária. Cor-

responde a 43% dos casos de retardo puberal. O quadro clínico é variável, dependendo do grau de comprometimento da atividade ovariana. Geralmente apresentam crescimento normal durante a infância mas não apresentam o estirão de crescimento[6].

As causas mais frequentes são:

-Disgenesia gonadal: é a causa mais comum de hipogonadismo hipergonadotrófico, sendo a mais frequente, a Síndrome de Turner, em que quase 60% dos casos o cariótipo é 45,X, em 20% são mosaicos e nos demais casos existe anomalia estrutural do cromossomo X ou Y.

Os ovários apresentam- se em fita, sem células germinativas. A Síndrome de Turner é caracterizada clinicamente pela tríade baixa estatura, atraso no desenvolvimento puberal e alterações somáticas diversas (estigmas): implantação baixa das orelhas e do cabelo, pescoço alado, linfedema de palmas das mãos e plantas dos pés ao nascimento, tórax em armadura, *cubitus valgus*, hiperterolismo mamário, quarto metacarpiano curto, malformações urinárias e cardiovasculares.

Nos casos de mosaicismo, como existe um grau variável de produção estrogênica, o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários se dará também de forma variável, inclusive com menstruação [3].

-Rádio e quimioterapia: para tratamento de diversas patologias, especialmente leucemias, linfomas e tumores de ovário. A intensidade da falência ovariana depende da idade da adolescente, da droga utilizada e da duração do tratamento. Quanto mais jovem a paciente, menos intensos são os efeitos deletérios sobre o ovário, uma vez que sua ação se faz mais intensa em células que estão em processo de multiplicação, fato não presente no ovário na infância.

A proteção dos ovários deve sempre ser cogitada previamente e pode ser feita com o uso de inibidores do GnRH, congelamento de tecido ovariano (técnica experimental), ou por meio de transposição cirúrgica dos ovários, retirando-os do campo da irradiação [3].

Pacientes que foram submetidos a tratamento oncológico devem ser seguidos precoce e regularmente para possibilitar o diagnóstico de alterações endócrinas e propiciar-lhes, além de maior taxa de sobrevida, melhor qualidade de vida [9].

-Ooforite autoimune: mais associada à infertilidade e à amenorreia secundária do que a falha do desenvolvimento puberal, mas deve ser pesquisada no hipogonadismo hipergonadotrófico com cariótipo normal.

ATRASO CONSTITUCIONAL DO DESENVOLVIMENTO PUBERAL

O atraso constitucional do desenvolvimento puberal é um diagnóstico de exclusão, havendo necessidade de se investigar outras causas de puberdade tardia [1].

Representa a causa mais comum de puberdade tardia em ambos os sexos, correspondendo a 30% das ocorrências em meninas[1]. Nestes casos as dosagens de gonadotrofinas e estradiol encontram-se normais [4,5].

Sedlmeyer et al sugeriram uma possível associação entre atraso constitucional do desenvolvimento puberal e distúrbio de déficit de atenção [10].

A causa da ACDP é desconhecida, mas estima-se que 50% a 80% da variação no início da puberdade em humanos se devem a fatores genéticos e 50% a 75% dos pacientes com ACDP têm uma história familiar de puberdade tardia.

O manejo pode envolver observação expectante ou tratamento com esteroides sexuais em baixa dosagem[1].

Apesar de ACDP ser geralmente considerado benigno, estudos sugerem que esta entidade pode comprometer a altura do adulto, a densidade mineral óssea e ainda, sutilmente, a função reprodutiva[11].

DIAGNÓSTICO

Anamnese

É fundamental conhecer a curva de crescimento e peso, a cronologia do aparecimento dos caracteres sexuais secundários, o uso de medicamentos, a existência de alguma patologia crônica, hábitos alimentares, a intensidade na prática de atividades físicas, assim como histórico puberal familiar. Puberdade atrasada em um pai ou irmão seguido de início espontâneo da puberdade sugere ACDP[1].

Exame físico

Avaliar peso e altura, caracteres sexuais secundários, segundo a classificação de Marshall e Tanner. Identificar sinais de estigmas de Síndrome de Turner e sinais clínicos de doenças crônicas[6,3]. Crianças que estejam abaixo do peso, em relação à altura, têm maior probabilidade de apontar condição subjacente retardando a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano[1].

Dosagens hormonais e exames laboratoriais

O diagnóstico definitivo é feito pela dosagem de gonadotrofinas. Valores baixos indicam uma causa central (hipotalâmica ou hipofisária) ou ACDP, enquanto valores elevados indicam causa periférica (ovariana)[3]. Uma avaliação inicial sugerida poderia incluir hemograma completo, taxa de sedimentação eritrocitária, eletrólitos, provas de função hepática, ureia, creatinina, estradiol, testosterona, fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), testes de função da tireoide, prolactina[2]. A diferenciação entre ACDP e hipogonadismo hipogonadotrófico congênito continua difícil. Foram propostos testes para distinguir os dois, incluindo: inibina B, hormônio antimulleriano (AMH), LH e FSH e estimulação com hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH)[2].

Cariótipo

Define o diagnóstico das disgenesias gonádicas e deve ser realizado quando os níveis de gonadotrofinas são altos[3].

Métodos de imagem

- Idade óssea: Retardo superior ou igual a dois desvios padrão entre idade óssea e cronológica indica estímulo estrogênico insuficiente.
- Ecografia pélvica: Auxilia quanto a malformações, como agenesia uterina e anomalias mullerianas, massas anexiais e na avaliação da genitália interna.
- Tomografia computadorizada: preferível para massas adrenais e abdominais.
- Ressonância magnética: preferível para pesquisa de alterações do SNC[3]. Uma estratégia confiável é adiar tal avaliação até a idade de 15 anos,

a partir da qual muitas pacientes com ACDP vão começar espontaneamente a puberdade, não necessitando de uma avaliação adicional [1].

Citologia hormonal vaginal
Auxilia na determinação do grau de ação estrogênica através da análise do índice de Frost [3].

Laparoscopia
Na disgenesia gonadal, quando se desejar realizar biópsia da gônada em fita e/ou gonadectomia.

TRATAMENTO

O tratamento visa à adequação social e emocional da paciente. Para isso, deve-se induzir e manter o desenvolvimento puberal; promover o crescimento, atingindo-se a estatura final adequada; garantir a formação de reserva de massa óssea e corrigir os possíveis distúrbios hormonais de forma a adequar a paciente ao seu grupo etário.

Para cada etiologia deve-se estabelecer o tratamento adequado, como radioterapia e cirurgia nos casos específicos, e abordagem multiprofissional, principalmente nos casos de anorexia e desnutrição [6,7].

A reposição hormonal deve ser realizada simulando-se o processo fisiológico em três etapas [3]:

1ª - Estimular o desenvolvimento mamário e promover o estirão de crescimento.

- Utilizar dose de estrogênios conjugados 0,3 mg/dia via oral ou 0,5 mg/dia de estradiol transdérmico ou 17-beta-estradiol 0,6 mg/dia em forma de gel.
- Não é aconselhável o uso de pílulas anticoncepcionais nessa fase.
- Pode-se administrar por um período variável de 6 a 12 meses. Promover aumento gradual das dosagens.

2ª - Estimular o ciclo menstrual regular e a mineralização óssea adequada.

- Promover aumento gradual das dosagens de 0,625 mg/dia a 1,25 mg/dia de estrogênios conjugados, ou 0,5 a 1,0 mg/dia de estradiol transdérmico.
- Ao primeiro sinal da ocorrência do sangramento menstrual, associar 5 a 10mg/dia de acetato de medroxiprogesterona durante 10 a 14 dias. O uso de progestágenos é necessário se o tratamento com estrogênios se prolongar por mais de um ano [1].

3ª - Para manutenção da estrogenização e da regularidade menstrual

- Pode-se manter a medicação da fase anterior ou optar pelo uso do anticoncepcional hormonal oral de 20 a 35 mcg de etinilestradiol. A vantagem desta escolha, além da praticidade do uso, tem a função de anticoncepção para as adolescentes que não querem engravidar, quando o seu organismo tiver condições de concepção.

O uso rotineiro de hormônios de crescimento, esteroides anabolizantes ou inibidores de aromatase não são recomendados atualmente [1].

Nas adolescentes com Síndrome de Tunner, a terapia pode incluir hormônio do crescimento, estrogênio e progesterona, para promover o crescimento e o desenvolvimento puberal. Deve-se

iniciar a reposição hormonal com estrogênios entre 12 e 15 anos, após o pico de crescimento ou posteriormente ao uso do hormônio do crescimento. Iniciar com pequenas doses, com aumento gradual, avaliando-se a resposta através do aspecto dos caracteres sexuais secundários e da idade óssea [3]. Nos casos de digenesia gonádica com a presença do cromossomo Y, deve é ser realizada a gonadectomia, pois existe a possibilidade potencial de malignização [3].

A duração do tratamento de indução da puberdade é de cerca de três anos. Em todos os casos de deficiência estrogênica deve-se estimular o consumo de cálcio e vitamina D, seja na dieta seja em suplementação [3].

Referências

1. Palmert MR, Daczzunkel L. Delayed Puberty. N Engl J Med 2012;366:443-53.
2. Abitbol L, Sborovski S, Palmert MR. Evaluation of delayed puberty: what diagnostic tests should be performed in the seemingly otherwise well adolescent? Arch Dis Child 2016;101:767–771.
3. Puberal MdGI. FEBRASGO. [Online].; 2015 [cited 2016 10 16. Available from: HYPERLINK "file:///C:\\Users\\José\\Downloads\\www.febrasgo.org.br\\manuais" www.febrasgo.org.br/manuais .
4. Machado LV. In Endocrinologia ginecológica. 2 ed, 2006: 273-84.
5. Wei C, Crowne EC. Recent advances in the understanding and management of delayed puberty. Arch Dis Child 2016;101:481–488.
6. Reis JTL, Magalhães MLC. Ginecologia Infanto-Juvenil- Diagnóstico e Tratamento. In. Rio de Janeiro: Medbook; 2007. p. 211-221.
7. Daubenbuchel AM, Muller HL. Neuroendocrine Disorders in Pediatric Craniopharyngioma Patients.
8. Kim SH. Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism and Kallmann Syndrome: Past, Present, and Future.
9. Kuperman H, Battistin C, Moreira ACF, Cornacchioni AL, Odone Filho V, Setian N, et al. Avaliação dos principais efeitos endócrinos tardios em crianças e adolescentes sobreviventes ao tratamento de neoplasias malignas. Arq Bras Endocrinol Metab. 2010;54/9.
10. Sedlmeyer IL, Palmert MR. Delayed Puberty: analysis of a large case series from an academic Center. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Apr;87(4):1613-20.
11. Zhu J, Chan YM. Fertility Issues for Patients with Hypogonadotropic Causes of Delayed Puberty. Endocrinol Metab Clin N Am, 2015; 44: 821–834.



CIRURGIA GINECOLÓGICA LAPAROSCÓPICA

Alysson Zanatta

Objetivo é proporcionar resultados efetivos com menor morbidade que a laparotomia. É via de acesso para as cirurgias ginecológicas e a ferramenta mais efetiva na propedêutica e no tratamento das massas anexiais

45 Cirurgia ginecológica laparoscópica

Alysson Zanatta

INTRODUÇÃO

Cirurgia. Conjunto coordenado de atos como diérese, exérese, síntese e hemostasia com finalidade de obtenção de resultado funcional, estético, e/ou anatômico. Cirurgia é cirurgia, independentemente da especialidade. Nós, médicos, podemos aprender atos cirúrgicos com treinamento e conhecimento da anatomia.

Laparoscopia (*laparo*, ou flancos + *skopein*, ou observar) é via de acesso para atos cirúrgicos abdominais e pélvicos. Daí sua aplicabilidade à cirurgia ginecológica. Cirurgia é cirurgia, independentemente da via de acesso.

A laparoscopia prevê a necessidade de equipamentos específicos. Visualizamos uma imagem ampliada em um monitor transmitida por uma ótica acoplada a uma microcâmera. Há necessidade de uma fonte de luz conectada por cabo de transmissão à ótica (conjunto de lentes sobrepostas) que será introduzida na cavidade abdominal. Utilizam-se meio de distensão da cavidade abdominal (hoje estabelecido o gás carbônico), pinças de 0,3 cm a 1,5 cm de diâmetro, e fontes de energia (monopolar, bipolar, ultrassônica, laser). Há ótimas referências sobre os princípios da laparoscopia incluindo instrumentais e equipamentos[1], não sendo o objeto deste capítulo.

A evolução da laparoscopia está intimamente ligada à evolução tecnológica de seu instrumental cirúrgico e, especialmente, da imagem. Derivam da laparoscopia tradicional as cirurgias por *single port* (ótica e pinças de trabalho introduzidas por uma única incisão umbilical), a minilaparoscopia (laparoscopia realizada com punções de 3 mm), e a cirurgia robótica (cirurgia laparoscópica onde braços mecânicos robóticos reproduzem movimentos executados pelo cirurgião).

A maior curva de aprendizado é fator de objeção relativa à laparoscopia. Sua ergonomia própria (visão bidimensional, ausência de movimentos de rotação) exige noção espacial, precisão de movimentos e capacidade de concentração. Foi descrita em animais pela primeira vez em 1901, pelo cirurgião alemão Georg Kelling[2]. Hoje a laparoscopia pode ser utilizada em praticamente todas as cirurgias ginecológicas, conforme descritas neste capítulo (excluindo as oncológicas, objeto de capítulo à parte). Regra geral, os benefícios cirúrgicos (nível de dor, tempo de recuperação, quantidade de sangramento, estética) da laparoscopia em relação à laparotomia são bem estabelecidos.

URGÊNCIAS GINECOLÓGICAS

As principais urgências ginecológicas são a hemorragia (corpo lúteo hemorrágico, sangramento pós-operatório) e a infecção (abscessos pélvicos e tubo-ovarianos). No caso da hemorragia (Figura 1), a cirurgia estará indicada principalmente quando houver instabilidade hemodinâmica e/

ou dor refratária a tratamento clínico, já que existe a possibilidade de absorção espontânea do sangue. No caso da infecção, a cirurgia poderá ser indicada na presença de coleções pélvicas (Figura 2), na prevenção de sepse, para a preservação da fertilidade ao se evitar maiores distorções tubo-ovarianas, e para acelerar a recuperação clínica em casos prostrados.

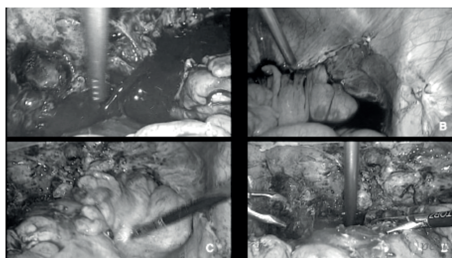


Figura 1: Hemoperitônio por sangramento em cúpula vaginal histerectomia laparoscópica, 8º dia. Aspiração de hemoperitôneo seguida de lavagem copiosa (A a D)

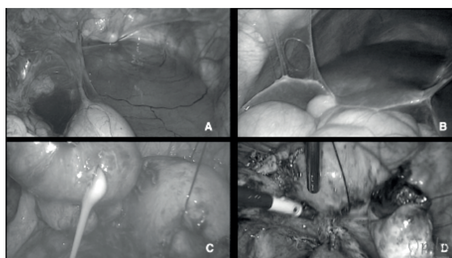


Figura 2: Abscesso tubário bilateral crônico após apendicectomia, 1 ano. Intenso bloqueio pélvico (A), e peri-hepatite (b). Mobilização cuidadosa de alças intestinais, salpingectomia bilateral (C) e lavagem copiosa, com restituição da anatomia (D).

Em ambas as situações, a cirurgia pode ser feita por via laparoscópica. A instabilidade hemodinâmica é contraindicação relativa à anestesia geral da laparoscopia, podendo ser superada por profissional experiente.

Excluindo-se situações de grandes distorções aderenciais em infecção pélvica prolongada, consideram-se as cirurgias de hemoperitônio e de abscesso pélvico como cirurgias que podem ser feitas por médicos ainda no início da curva de aprendizado, já que consistem basicamente de aspiração de conteúdo cavitário seguida de lavagem copiosa.

HISTERECTOMIA

Histerectomia é a cirurgia ginecológica mais realizada no mundo. Harry Reich realizou a primeira histerectomia laparoscópica (HL) em 1989[3], um feito inimaginável à época.

Na histerectomia total, há uma combinação de passos realizados por via laparoscópica e outros por via vaginal, conforme enumerado abaixo[4]. Cunhou-se o termo histerectomia vaginal assistida por laparoscopia.

tipo 0: preparação laparoscópica para histerectomia vaginal (diagnóstica)
tipo 1: oclusão e secção de pelo menos um pedículo ovariano
tipo 2: tipo 1 + oclusão de pelo menos um pedículo uterino
tipo 3: tipo 2 + porção do complexo ligamentar cardinal/uterossacro
tipo 4: tipo 3 + completa secção do complexo ligamentar cardinal /uterossacro, com ou sem entrada na vagina.

A sequência dos passos cirúrgicos da HL é a mesma da histerectomia abdominal (HA). Apesar de pequenas modificações, sugere-se na HL, sequencialmente, a coagulação e secção dos ligamentos redondos (Figura 3), útero-ovarianos (em caso de preservação ovariana) ou infundíbulo

-pélvicos (em caso de ooforectomia), e dissecção da prega vesicouterina (Figura 4). Faz-se a esqueletização e ligadura dos vasos uterinos, todas com pinça bipolar permanente. De forma alternativa, a ligadura dos vasos uterinos também pode ser feita por via vaginal. A colpotomia (em caso de histerectomia total) requer delineador vaginal, e a colporrafia pode ser feita por via vaginal ou laparoscópica.

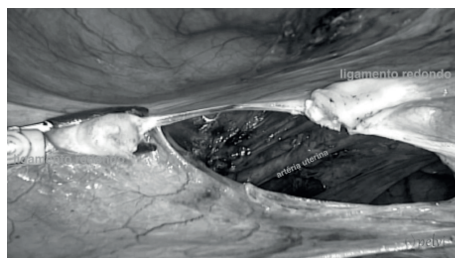


Figura 3: A histerectomia laparoscópica reproduz os mesmos passos da histerectomia abdominal, iniciando-se pela secção dos ligamentos redondos.

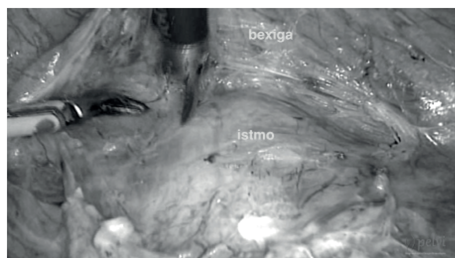


Figura 4: Dissecção da prega vesico-uterina em histerectomia laparoscópica.

Manobras de redução do volume uterino (técnica de Lash, enucleação miomatosa, fragmentação) podem ser feitas por via vaginal. É importante o uso de manipulador uterino específico para histerectomia, tornando possível a exposição do campo operatório.

Volume uterino, cesáreas prévias, aderências pélvicas, e patologias anexiais concomitantes são fatores que podem aumentar a complexidade da HL. Apesar da tentativa de se estabelecer regras e limites para realização da HL, entende-se que as possibilidades de realização da HL estão diretamente relacionadas à experiência da equipe cirúrgica. Assim, iniciando-se por casos de menor complexidade (úteros de menor volume, ausência de distorção pélvica por endometriose), o cirurgião ginecológico poderá adquirir maior experiência e realizar progressivamente HL de maior complexidade.

Merece destaque a recente discussão sobre possibilidade de disseminação de sarcoma oculto durante o morcelamento realizado em miomectomias e histerectomias laparoscópicas. A discussão iniciou-se após repercussão na mídia norte-americana do caso de uma médica submetida a HL, e que veio a falecer por disseminação de leiomiossarcoma (LMS). Como consequência, o Food and Drug Administration (FDA) - órgão regulador norte-americano - emitiu recomendação contrária ao uso de morcelamento uterino "aberto" (sem proteção) na cavidade abdominal. O principal fabricante de morceladores elétricos descartáveis retirou o produto do mercado.

Apesar da raridade do evento, a recomendação contra o morcelamento é vigente. Seguiram-se publicações sugerindo não haver evidências de que o morcelamento de LMS possa resultar em aumento do estadiamento da doença[5], além de esta situação ocorrer em frequência inferior a 1:4000 cirurgias[6]. Não obstante, essas informações devem ser discutidas com a paciente durante um planejamento de HL. Pon-

to positivo é que o tema motivou o desenvolvimento de *inbag morcellators* (morceladores sob proteção de bolsa plástica) e o aprimoramento de técnicas de imagem para maior suspeição pré-operatória de sarcomas uterinos.

Segundo a American Association of Gynecologic Laparoscopists (AAGL), em patologia uterina benigna a histerectomia deve ser preferencialmente realizada por via vaginal ou laparoscópica, sendo a via abdominal de exceção[7]. Considerando situação ótima (disponibilidade de equipamentos e equipe cirúrgica habilitada), estima-se que não mais de 10-15% das histerectomias seriam realizadas por via abdominal (HA). No Brasil, porém, esse índice gira em torno de 70%. Contribuem para os baixos índices de HL em nosso país o menor acesso a equipamentos e nova tecnologia, além da maior curva de aprendizado inerente ao procedimento.

As recomendações para que possamos privilegiar as vias laparoscópica e/ou vaginal são baseadas nos benefícios da HL. O tempo médio de internação hospitalar, o sangramento, e a taxa de lesões iatrogênicas (do trato urinário, em especial) são menores e mais favoráveis que os da HA. O custo de internação é maior devido ao uso dos materiais laparoscópicos, mas o custo financeiro total é menor, devido ao retorno precoce da mulher às suas atividades.

Claros são os benefícios da histerectomia laparoscópica em relação à histerectomia por laparotomia. Porém menos claros são os benefícios em relação à histerectomia vaginal (HV). Esta é mais reprodutível, custa menos e prescinde das punções laparoscópicas. Sua curva de aprendizado é menor. Permite o tratamento simultâneo das distopias pélvicas e da incontinência urinária, patologias comuns na mulher submetida a histerectomia. A impressão é que o nível de dor também é menor, e a alta hospitalar ainda mais precoce em comparação à HL.

Assim, oferecer HV e/ou HL como opções cirúrgicas de histerectomia pode melhorar os resultados cirúrgicos, reduzir a morbidade e aumentar a satisfação das pacientes.

MIOMECTOMIA

Descrita pelo pai da laparoscopia moderna, o médico alemão Kurt Semm, a miomectomia laparoscópica (ML) é opção terapêutica a ser oferecida às portadoras de miomas uterinos com desejo de preservação uterina. Ressalte-se que desejo de preservação uterina é diferente e independente de desejo de preservação da fertilidade, sendo este um desejo pessoal, íntimo e relativamente comum, mesmo em mulheres com prole constituída. Para efeitos históricos e ilustrativos, é importante citar a resistência enfrentada pelo Dr. Semm em sua cruzada para propor que cirurgias tradicionalmente realizadas por laparotomia pudessem ser realizadas por laparoscopia[8]. Certa vez, durante uma apresentação sobre cistos ovarianos, o projetor foi desligado com a alegação de que “tal cirurgia antiética não deveria ser apresentada”. Já em 1981, o periódico *American Journal of Obstetrics and Gynecology* rejeitou seu artigo que descrevia a primeira apendicectomia laparoscópica, sob o argumento de que a técnica relatada era “antiética”.

Após décadas, Semm teve o reconhecimento do seu trabalho primeiramente fora de sua terra natal, nos Estados Unidos, para depois ser mundialmente reconhecido.

De volta à ML. O que tornou possível o desenvolvimento da técnica por Semm foi o aprimoramento da sutura laparoscópica. É na ML que a habilidade de realizar sutura laparoscópica é mais necessária. A sutura laparoscópica tem ergonomia própria (visão bidimensional, ausência de movimento de rotação), onde devemos lutar contra nossa atitude intuitiva de a fazermos como na cirurgia por laparotomia (Figura 5).

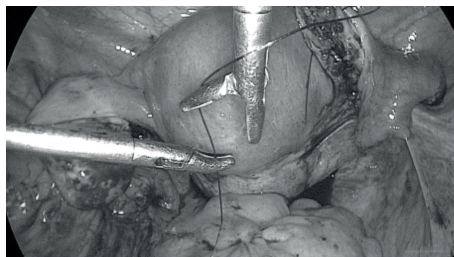


Figura 5: A sutura laparoscópica ter ergonomia própria, é padronizada, e segue regras específicas.

Além da sutura, são necessárias outras medidas específicas para prevenção e controle do sangramento durante a ML. Uma delas é a infusão subserosa de solução de vasopressina (Encrise®), potente vasoconstritor, inclusive com potencial de causar instabilidade hemodinâmica. Dilui-se 1 ampola de 1UI/20ml em 100 ml de solução salina, e infunde-se de 20 a 40 ml logo abaixo da subserosa uterina.

Segunda medida para prevenção de sangramento é a dissecção e ligadura das artérias uterinas e umbilicais. Identifica-se o ureter no retroperitônio da fossa ovárica e segue-se látero e caudalmente em direção à emergência da artéria uterina junto à artéria ilíaca interna. O vaso é ligado com dois a três clips hemostáticos (referência LT 300), que serão retirados ao final da miomectomia (Figura 6). A artéria umbilical obliterada também será visível, e pode ser ligada simultaneamente.



Figura 6: Espaço pararretal esquerdo. A artéria uterina está clipada temporariamente com clips LT300, lateralmente ao ureter e na emergência da artéria hipogástrica (ilíaca interna).

A infusão de vasopressina associada à ligadura dos vasos uterinos causa potente e imediata mio e vasoconstrição, claramente visível (Figura 7), reduzindo o sangramento durante a enucleação miomatosa.

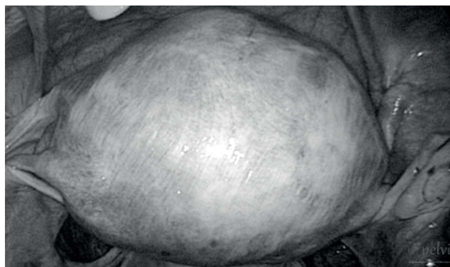


Figura 7: Potente mio e vasoconstrição uterina após ligadura temporária bilateral dos vasos uterinos e infusão de vasopressina em subserosa.

Assim, com a possibilidade de sutura e com o uso de medidas preventivas contra o sangramento, a ML é factível (Figuras 8 e 9). Vários relatos tentam estabelecer limites de número e tamanho dos miomas para realização de ML, mas assim como na HL, a viabilidade do procedimento é diretamente relacionada à experiência da equipe cirúrgica.

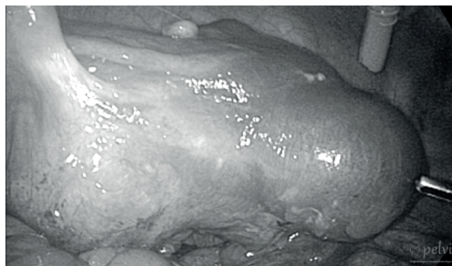


Figura 8: Miomectomia laparoscópica, aspecto inicial.

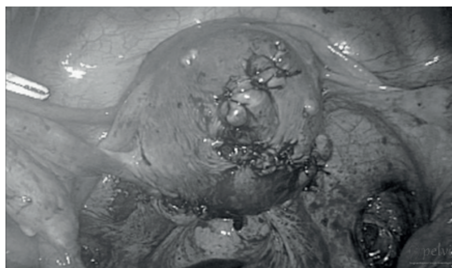


Figura 9: Miomectomia laparoscópica, aspecto final

Entretanto, "poder" fazer determinada cirurgia não significa necessariamente que se "deva" fazê-la. A depender do número de miomas e da rapidez com que o cirurgião possa realizar a sutura laparoscópica, é possível que, em determinado ponto, os benefícios da laparoscopia não compensem o aumento da morbidade devido ao tempo cirúrgico e a eventual sangramento. Caberá a cada médico avaliar sua experiência e decidir sobre a melhor via de abordagem.

Ao final do procedimento, os miomas poderão ser retirados da cavidade abdominal com morceladores elétricos (cabendo aqui a mesma discussão sobre disseminação de leiomiossarcoma oculto) ou por colpotomia posterior.

MASSAS ANEXIAIS

A laparoscopia é a ferramenta mais efetiva na propedêutica e tratamento das massas anexiais, incluindo aquelas durante a pós-menopausa. Isso porque o valor preditivo positivo (VPP) dos exames complementares (doppler ultrassonográfico, tomografia computadorizada, marcadores tumorais) para o diagnóstico de malignidade é baixo (inferior a 30%), dadas a raridade do câncer de ovário e a alta prevalência de massas anexiais. Ou seja, a cada 10 mulheres submetidas à cirurgia por massa anexial sugestiva de câncer, em não mais que 3 o diagnóstico será confirmado. As demais terão sido operadas por massa benigna, muitas com incisões medianas de laparotomia.

A possibilidade de diagnóstico de malignidade não é contraindicação à laparoscopia. Pelo contrário, uma estratégia ótima de manejo prevê que mulheres com maiores chances de malignidade sejam operadas em centros terciários, inicialmente por laparoscopia para confirmação do diagnóstico, por oncologistas ginecológicos. Por outro lado, mulheres com massas anexiais de baixo risco para malignidade poderiam ser operadas em hospitais secundários por ginecologistas gerais,

também por laparoscopia.

O índice de risco de malignidade (IRM) é um score que avalia as características ultrassonográficas da massa, o status menopausal e os valores séricos do marcador tumoral CA-125. Um resultado menor que 200 tem valor preditivo negativo para malignidade superior a 98%, tornando prática sua utilização na triagem das pacientes e encaminhamento a serviço adequado.

Uma recente revisão detalha a propedêutica e estratégias para abordagem das massas anexiais na pós-menopausa[9], sendo a laparoscopia peça chave para redução da morbidade associada à investigação das massas anexiais.

Tecnicamente, a curva de aprendizado para cirurgias anexiais laparoscópicas é menor. Biópsias ovarianas, ooforoplastias, ou anexectomias costumam ser as primeiras cirurgias realizadas por profissionais em treinamento na cirurgia laparoscópica. Isso amplia as possibilidades de sua aplicação na propedêutica das massas anexiais.

Assim, frente a uma paciente com diagnóstico de massa anexial e após exclusão de possibilidade de manejo expectante (pacientes assintomáticas e com massas císticas, baixo risco de malignidade, ultrassonografia sugestiva de benignidade etc), pode-se propor a laparoscopia para diagnóstico e tratamento definitivo). A cirurgia deve iniciar com coleta de líquido peritoneal para citologia oncótica e inspeção da cavidade abdominal e pélvica na busca de implantes neoplásicos. Sugere-se que a laparoscopia possa permitir uma avaliação superior àquela dos exames complementares (tomografia, ressonância) na avaliação de disseminação neoplásica e de ressecabilidade de doença avançada.

Após a inspeção laparoscópica, as decisões tornam-se mais claras. Em havendo sinais de benignidade (Figuras 10 e 11), prossegue-se à ressecção da massa anexial (ooforoplastia ou ooforectomia ou anexectomia, a depender da indicação), podendo realizar-se exame de congelação intraoperatório para confirmação.

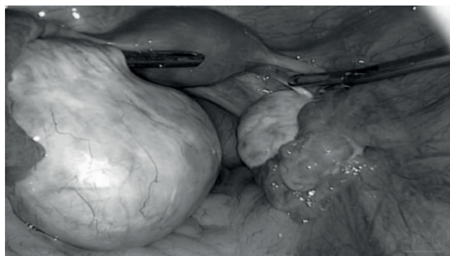


Figura 10: Laparoscopia em massa anexial, inventário da cavidade. Massa benigna (cisto dermoide)

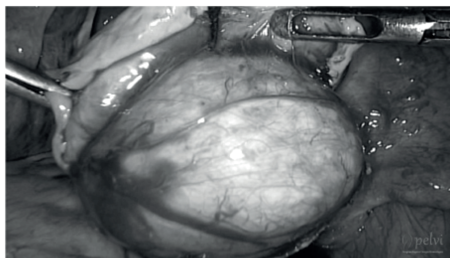


Figura 11: Laparoscopia em massa anexial, ooforoplastia (preservação ovariana) para exérese de cisto dermoide.

Quando há sinais de malignidade (com exame de congelação intraoperatória), avalia-se a ressecabilidade da doença. Para doenças ressecáveis (Figuras 12 e 13), procede-se à laparotomia (ou excepcional e experimentalmente até mesmo por laparoscopia) para estadiamento e ressecção máxima da doença, por oncologista ginecológico. Não sendo a doença ressecável,

colhem-se biópsias e o procedimento é finalizado. A paciente poderá iniciar quimioterapia neoadjuvante imediatamente após o procedimento.

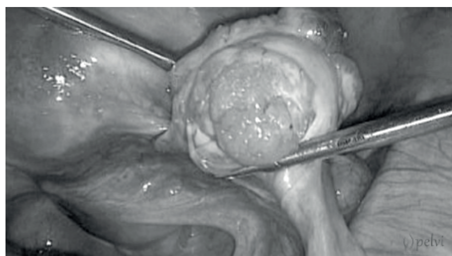


Figura 12: laparoscopia em massa anexial, inventário da cavidade. Tumor ovariano borderline confirmado por congelação intraoperatória. Paciente com desejo de preservação da fertilidade e doença limitada aos ovários (estadio IA), tendo sido realizada ooforoplastia bilateral.

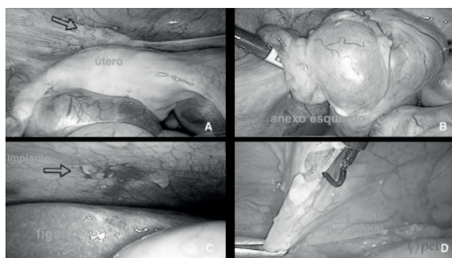


Figura 13: laparoscopia em massa anexial, inventário da cavidade. Câncer ovariano avançado (A a C) confirmado por congelação intraoperatória (D). Doença considerada ressecável, tendo sido realizada laparotomia mediana xifo-púbica para ressecção máxima da doença.

Dessa forma, tem-se com a laparoscopia uma estratégia ótima de manejo de pacientes com massas anexiais. Há redução do número de laparotomias medianas em mulheres com doença benigna, e também naquelas com câncer avançado e doença considerada irressecável.

ENDOMETRIOSE

A laparoscopia é a via de acesso mais efetiva para o tratamento cirúrgico da endometriose. Ela permitiu uma verdadeira revolução no entendimento de sua fisiopatologia e história natural nas últimas três décadas. Aspectos específicos do tratamento da doença são discutidos em outro capítulo deste manual.

No início, a laparoscopia era utilizada para o diagnóstico da endometriose e para realização de procedimentos menores como a fulguração de lesões peritoneais. Hoje, é possível a realização de procedimentos de maior complexidade (como ressecções intestinais, ressecção de lesões retroperitoneais, anastomoses do trato urinário, entre outros), necessários ao tratamento efetivo da doença.

Isso é possível porque o aumento e a maior definição da imagem (quando comparada ao olho nu) permitem dissecções meticulosas de vasos, nervos e ureteres, os quais estarão quase que invariavelmente envolvidos pelas lesões de endometriose profunda. Na verdade, a visualização e a identificação das estruturas pélvicas são superiores com a laparoscopia, o que a torna imprescindível no tratamento cirúrgico da doença.

A principal aplicação da laparoscopia no tratamento da endometriose é na ressecção máxima dos focos da doença (Figuras 14 e 15). Em raras situações a laparoscopia deverá ser indicada como diagnóstico. Apesar de poder ser erroneamente conceituada como um exame, a laparoscopia é uma cirurgia, feita sob anestesia geral, e deve ter indicação precisa. Felizmente, a maior acurácia dos exames complementares, dito ultrassonografia transvaginal com preparo intestinal e

ressonância magnética pélvica com gel vaginal e contraste endovenoso, aliada à anamnese e exame físico detalhados, tornam possível o diagnóstico clínico da endometriose sem a necessidade de laparoscopia.

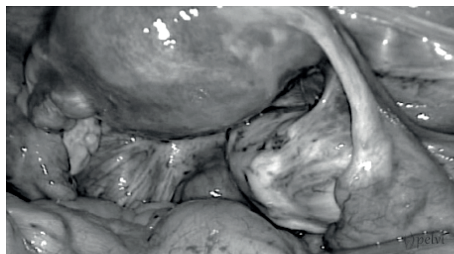


Figura 14: Endometriose pélvica, aspecto inicial de bloqueio pélvico total com endometriomas bilaterais.

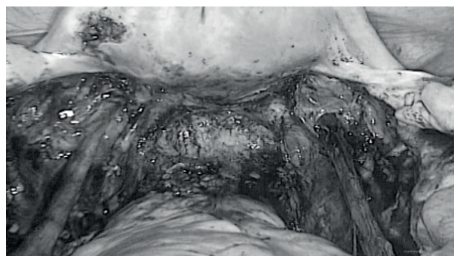


Figura 15: Endometriose pélvica, aspecto final após ressecção máxima da doença, com preservação ovariana bilateral (suspensos)

Os resultados clínicos da ressecção máxima dos focos de endometriose são gratificantes e encorajadores. Estima-se que até 90% das mulheres tenham melhora efetiva e duradoura dos sintomas dolorosos[10], e que 50% a 60% daquelas inférteis consigam alcançar a gestação[11, 12]. A cirurgia é realizada por uma sequência de diérese, exérese, hemostasia e síntese, como nas demais cirurgias. É uma cirurgia padronizada, pois a endometriose profunda é uma doença previsível que ocorre invariavelmente nos mesmos locais. É uma cirurgia de detalhes, mais do que propriamente uma cirurgia de grandes riscos. Mas, por motivos diversos, é uma cirurgia pouco reprodutível, ficando o desafio para que seja mais propagada e reproduzida.

DISTOPIAS GENITAIS

Habitualmente tratadas por via vaginal, as distopias genitais também podem ser corrigidas por via laparoscópica. Sua maior aplicação é na realização da colpossacrofixação para tratamento do prolapso de cúpula vaginal (defeito do nível I de DeLancey), em alternativa à mesma cirurgia realizada por via abdominal. O procedimento pode ser indicado como uma primeira opção, ou nas falhas de tratamento por via vaginal, já que requer a colocação de tela sintética de polipropileno no retroperitônio (Figura 16).

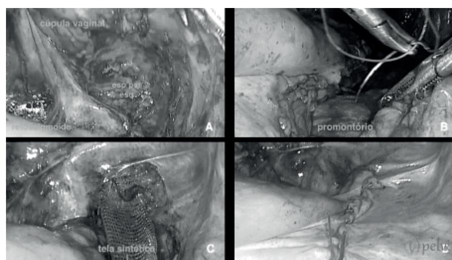


Figura 16: Colpossacrofixação laparoscópica. A cirurgia consiste em exposição retroPeritoneal do espaço pararretal esquerdo (A) para colocação de tela sintética do polipropileno que se estenderá da cúpula vaginal ao promontório (B e C), posteriormente peritonizada (D).

A colpossacrofixação e uma cirurgia anatômica que reconstitui a vagina ao seu eixo habitual, diferentemente da fixação sacroespinhosa realizada por via vaginal, que pode desviá-lo posteriormente.

Cita-se ainda como alternativas à colpossacrofixação a cirurgia de *high McCall*, que prevê a fixação da cúpula vaginal à porção alta e posterior dos ligamentos uterossacros, sem a necessidade de tela sintética.

CONCLUSÃO

A laparoscopia é via de acesso para realização das cirurgias ginecológicas. As cirurgias são uma sequência de atos cirúrgicos básicos, independentemente de especialidade e patologia tratada. Leiomiomas uterinos, massas anexiais, endometriose, e distopias ginecológicas (especialmente o prolapso apical) podem ser tratados por laparoscopia.

O intuito da laparoscopia é proporcionar resultados cirúrgicos efetivos com menor morbidade que a laparotomia.

A menor morbidade justifica-se quando o resultado cirúrgico proposto ao tratamento de determinada patologia é efetivamente alcançado pela laparoscopia. Alcançados os resultados propostos, a cirurgia laparoscópica terá alcançado seus objetivos.

Referências

1. Jain N. Comprehensive video atlas of laparoscopic surgery in infertility and gynecology. New Delhi (India): Jaypee Brothers, Medical Publishers Pvt. Ltd.; 2016.
2. Kelling G. Die Tamponade der Bauchhöhle mit Luft zur Stillung lebensgefährlicher Intestinalblutungen. Münch Med Wochenschr. 1901;48:1480–3.
3. Reich H, DeCaprio J, McGlynn F. Laparoscopic hysterectomy. J Gynecol Surg. 1989;5:213-6.
4. Olive DL, Parker WH, Cooper JM, Levine RL. The AAGL classification system for laparoscopic hysterectomy. Classification committee of the American Association of Gynecologic Laparoscopists. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2000;7(1):9-15.
5. Pritts EA, Parker WH, Brown J, Olive DL. Outcome of occult uterine leiomyosarcoma after surgery for presumed uterine fibroids: a systematic review. J Minim Invasive Gynecol. 2015;22(1):26-33.
6. Lieng M, Berner E, Busund B. Risk of morcellation of uterine leiomyosarcomas in laparoscopic supracervical hysterectomy and laparoscopic myomectomy, a retrospective trial including 4791 women. J Minim Invasive Gynecol. 2015;22(3):410-4.
7. American Association of Gynecologic L. AAGL position statement: route of hysterectomy to treat benign uterine disease. J Minim Invasive Gynecol. 2011;18(1):1-3.
8. Litynski GS. Kurt Semm and the fight against skepticism: endoscopic hemostasis, laparoscopic appendectomy, and Semm's impact on the "laparoscopic revolution". JSLS. 1998;2(3):309-13.
9. Zanatta A, Rosin MM, Gibran L. Laparoscopy as the most effective tool for

management of postmenopausal complex adnexal masses when expectancy is not advisable. J Minim Invasive Gynecol. 2012;19(5):554-61.

10. Redwine DB, Wright JT. Laparoscopic treatment of complete obliteration of the cul-de-sac associated with endometriosis: long-term follow-up of en bloc resection. Fertil Steril. 2001;76(2):358-65.

11. Chapron C, Fritel X, Dubuisson JB. Fertility after laparoscopic management of deep endometriosis infiltrating the uterosacral ligaments. Hum Reprod. 1999;14(2):329-32.

12. Littman E, Giudice L, Lathi R, Berker B, Milki A, Nezhat C. Role of laparoscopic treatment of endometriosis in patients with failed in vitro fertilization cycles. Fertil Steril. 2005;84(6):1574-8.



VIDEOLAPAROSCOPIA EM GINECOLOGIA ONCOLÓGICA

Leonardo Martins Campbell
Sônia Maria Ferri Gallina
Walquíria Quida Salles Pereira Primo

Desde a década de 80 do século passado, praticamente todas as cirurgias para diagnóstico e tratamento de câncer ginecológico garantem segurança e passaram a validar uma abordagem minimamente invasiva

46 Videolaparoscopia em ginecologia oncológica

Leonardo Martins Campbell
Sônia Maria Ferri Gallina
Walquíria Quida Salles Pereira Primo

A cirurgia videolaparoscópica em ginecologia oncológica já conquistou seu espaço após um desenvolvimento importante desde a década de 1980. Hoje, praticamente todos os procedimentos cirúrgicos para o diagnóstico e tratamento dos cânceres ginecológicos são realizados, com segurança, por videolaparoscopia.

A validação da abordagem minimamente invasiva, ao longo dos anos, esclareceu seu papel no manejo do câncer ginecológico. Nesse capítulo serão brevemente abordados seus maiores representantes dos cânceres ginecológicos – endométrio, colo uterino e ovário – e o papel da videolaparoscopia nessas neoplasias.[1]

As principais vantagens da cirurgia minimamente invasiva para o câncer ginecológico são a rápida recuperação, menor morbidade pós-operatória e hospitalização mais curta, fatores que aumentam a satisfação da paciente.

Ao mesmo tempo, deve ser rigorosamente observada a eficiência e a segurança oncológica do procedimento em um procedimento que possui uma curva de aprendizado mais longa, e um tempo de realização que pode ser muito maior.

São cada vez mais frequentes os relatos de viabilidade, praticidade e segurança da videolaparoscopia (e demais formas de cirurgia minimamente invasiva, como a cirurgia robô-assistida) no manejo do câncer ginecológico.[1, 2]

VIDEOLAPAROSCOPIA NO CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

A evidência de que o estadiamento videolaparoscópico do câncer de endométrio é possível foi publicada em 2009 (Estudo randomizado LAP-2). Partiu de um levantamento com 2.413 pacientes para avaliar a equivalência entre a videolaparoscopia e a laparotomia. Esse estudo demonstrou sua viabilidade, maior tempo operatório, complicações equivalentes, menor hospitalização e melhor percepção de qualidade de vida. Vários estudos subsequentes corroboraram esses achados. A segurança oncológica tem sido bem estabelecida a longo prazo, e a obesidade tem mostrado não ser um empecilho para a videolaparoscopia no câncer de endométrio, quando o IMC não ultrapassa 40. A partir de um IMC de 40, as dificuldades técnicas limitam a viabilidade da cirurgia e aumentam as taxas de complicações - o que se observa, em maior ou menor grau, em todas as vias cirúrgicas.[1, 2]

A histerectomia simples, em conjunto com a linfadenectomia videolaparoscópica, é um procedimento importante no tratamento dos cânceres de endométrio. Nos Estados Unidos, é realizada por via minimamente invasiva (videolaparoscópica ou robótica) pela maioria dos especialistas em ginecologia oncológica. Sua realização com segurança oncológica implica não morcelar o útero e, portanto, es-

pecial atenção deve ser dada à via de extração do útero. A retirada via vaginal ou laparotômica deve ser individualizada caso a caso.[1, 2]

Uma grande proporção das pacientes com câncer de endométrio é idosa, e várias séries de casos mostram que mesmo em pacientes com mais de 80 anos, a cirurgia videolaparoscópica pode ser segura. A indicação cirúrgica, entretanto, deve ser extremamente criteriosa em pacientes idosas, especialmente acima de 70 anos, pelo potencial de complicações mais graves e de mais difícil resolução do que em pacientes jovens. Alguns grandes centros utilizam os escores de friabilidade, e a viabilidade de sua aplicação deve ser individualizada por instituição.[2, 4, 5]

VIDEOLAPAROSCOPIA NO CÂNCER DO COLO UTERINO

Há dezenas de estudos comprovando a viabilidade da histerectomia radical via videolaparoscópica. Assim como ocorre com o câncer de ovário, não há ensaios clínicos controlados que comparem o tratamento videolaparoscópico com o tratamento por laparotomia. Há vários estudos, porém com grupos de comparação heterogêneos. Centenas de casos incluídos nesses estudos indicam uma não inferioridade da histerectomia radical videolaparoscópica quando comparada com a via laparotômica, quanto aos resultados imediatos da cirurgia e aos resultados oncológicos.[2]

A histerectomia radical videolaparoscópica, realizada por mãos experientes, é segura e viável. Sua duração varia de 210 a 250 minutos, com menor perda sanguínea e menor período de internação. A taxa de conversão é baixa.[1, 6]

A parametrectomia geralmente é realizada em casos de câncer do colo uterino, e pode ser realizada via videolaparoscópica, que permite uma dissecção que preserva os feixes nervosos com mais precisão do que a via laparotômica. A parametrectomia videolaparoscópica pode ser realizada com o útero *in situ*, ou em casos de histerectomia subtotal ou total prévias. Pode também ser realizada durante uma traquelectomia radical em casos selecionados para a preservação da fertilidade.[1]

A viabilidade da histerectomia radical via laparoscópica para o tratamento de tumores do colo uterino localmente avançados (IB ou IIB) após quimioterapia neoadjuvante tem obtido resultados promissores quanto aos resultados cirúrgico e oncológico.

VIDEOLAPAROSCOPIA NOS TUMORES ANEXIAIS

O diagnóstico de tumores anexiais por via videolaparoscópica está consolidado, porém, o tratamento completo do câncer de ovário por essa via ainda não é consenso. A experiência dos cirurgiões é fundamental para evitar um “sub-estadiamento” com potencial deletério para o curso do tratamento dessas pacientes. O tratamento do câncer de ovário avançado com carcinomatose, via videolaparoscópica, deve ser realizado no contexto de ensaios clínicos controlados.[1]

Os estudos sobre o tratamento do câncer de ovário via videolaparoscópica têm entre 9 e 300 participantes,

e apesar de atestar a viabilidade do estadiamento videolaparoscópico, falham em demonstrar sua superioridade e principalmente falham em mostrar que o tratamento é equivalente. Uma possível limitação da videolaparoscopia no tratamento do câncer de ovário é o acesso ao diafragma esquerdo, porém esta região também é de difícil acesso na laparotomia. Deve-se, hoje, considerar que a ressecção videolaparoscópica do câncer de ovário avançado "não é para qualquer paciente", "nem para qualquer cirurgião", devendo ser individualizada por paciente, equipe e cirurgiões.[2]

O tratamento do tumor de ovário *borderline*, desde que não apresente massas grandes e desde que os preceitos cirúrgicos oncológicos sejam seguidos na cirurgia, presta-se à cirurgia videolaparoscópica e está ganhando aceitação internacional. Da mesma forma, procedimentos mais radicais como a exenteração pélvica, que estão sendo realizados por via videolaparoscópica em centros especializados.[1]

O fechamento dos portais em casos de câncer de ovário avançado (carcinomatose) deve incluir a aproximação do peritônio e sua lavagem com antissépticos. A metástase em sítios de passagem de trocárteres, em casos de carcinomatose, chega a 2%. Essas metástases são tão sensíveis aos quimioterápicos quanto a doença primária e não alteram o resultado do tratamento. A taxa é similar à que ocorre em cirurgias via laparotômica.[1, 2]

A rotura do tumor anexial, fator preditivo independente de sobrevida livre de doença no câncer de ovário, é mais provável por via videolaparoscópica. Porém, os estudos que firmaram esse conceito de pior prognóstico têm sido desafiados. A rotura do tumor de ovário foi estratificada em pré e transoperatória no estadiamento de 2014, justamente para tentar esclarecer esse valor prognóstico, ainda pouco compreendido. Na eventualidade de um tumor inesperadamente maligno, independentemente do reestadiamento por eventual ruptura, a possibilidade de a paciente receber quimioterapia é baixa. O tratamento cirúrgico geralmente é curativo nos estádios IA ou IB, doença grau I e tipo não células claras.[2, 7]

OUTRAS POSSÍVEIS INDICAÇÕES DA VIDEOLAPAROSCOPIA

A cirurgia videolaparoscópica tem vários papéis relevantes na condução dos casos de câncer ginecológico, além do tratamento propriamente dito. Pode ser a via de eleição para a aplicação de próteses ou telas, e para a localização de implantes de radio/braquiterapia. A implantação de cateteres ou a proteção intestinal com dobra omental também são viáveis via videolaparoscópica. Possíveis procedimentos adicionais incluem a translocação ovariana, a restauração do comprimento vaginal, a ligadura das artérias hipogástricas, a marsupialização de linfocistos, a evisceração via vaginal, e a avaliação de resposta após ciclos de quimioterapia – todos por videolaparoscopia.[1, 2]

VIDEOLAPAROSCOPIA E TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Quanto ao risco de tromboembolismo venoso (TEV) após cirurgia videolaparoscópica para câncer gine-

colágico, nem sempre essas cirurgias são de "alto risco". Na videolaparoscopia geralmente há menor trauma abdominal, e geralmente há uma deambulação precoce, fatores que diminuem a chance de TEV. Porém, a ativação da cascata de coagulação é a mesma e cirurgias longas, na presença de pneumoperitônio e posição de Trendelemburg reversa, podem contribuir para a estase venosa, aumentando o risco de TEV. Portanto, a profilaxia para TEV deve ser individualizada e adotada para cirurgias longas, com posição de Trendelemburg reversa, e conforme as características clínicas da paciente.

O American College of Chest Physicians desenvolveu recomendações para a tromboprofilaxia através de um modelo de estratificação, o escore de "Caprini" (Tabelas 1 e 2, na página a seguir).

Esse escore foi validado para pacientes com câncer ginecológico, nas quais demonstrou a capacidade de prever com acurácia as pacientes com risco de TEV.[8-10]

Também são condutas recomendadas por centros internacionais de referência em ginecologia oncológica o uso transoperatório da compressão intermitente de membros inferiores. A profilaxia medicamentosa é realizada com heparina de baixo peso molecular (HBPM) em dose profilática duas horas antes da cirurgia, e por mais dez dias em pacientes de baixo risco, e por mais quatro semanas em pacientes de alto risco. O uso da HBPM nessas condições não está associado a eventos adversos, como a hemorragia transoperatória.[8]

CONCLUSÃO

A videolaparoscopia ganha seu espaço na ginecologia oncológica com a dedicação e o treinamento adequado de médicos que se realizam o procedimento após uma curva de aprendizado mais longa e difícil do que a cirurgia laparotômica. Novas técnicas, como a minilaparoscopia e a cirurgia robô-assistida, oferecem novas frentes no combate ao câncer ginecológico.

Porém especial atenção deve ser prestada à capacitação nessas novas técnicas, de modo a assegurar não apenas resultados cirúrgicos imediatos, mas também a segurança oncológica.

Tabela 1: Escore de risco de Caprini	
Pontuação	**Fatores de risco**
1 ponto	Idade de 41 a 60 anos; Cirurgia de grande porte (menos de 1 mês); Varizes de membros inferiores; História da doença intestinal inflamatória; Edema recorrente de membros inferiores; Obesidade (IMC>25 kg/m^2); Infarto agudo do miocárdio; Insuficiência cardíaca congestiva; Sepse (<1 mês); Doença pulmonar grave (<1 mês), incluindo pneumonia; Doença pulmonar obstrutiva crônica;
2 pontos	Idade 60 anos a 74 anos; Cirurgia de artroscopia; Câncer (prévio ou presente); Cirurgia de grande porte (>45 minutos) Cirurgia; videolaparoscópica (>45minutos) Paciente confinado ao leito (>72 horas); Imobilização do membro (gesso/tala); Acesso central venoso;
3 pontos	Idade acima de 75 anos; História prévia de trombose venosa ou embolia pulmonar; História familiar de trombose; Fator V de Leiden positivo; Protrombina 20210 A positivo; Anticoagulante lúpico positivo; Homocisteína sérica elevada; Anticorpos anticardiolipinas elevados; Trombocitopenia induzida por heparina; Trombofilia congênita ou adquirida.
5 pontos	Artroplastia de membros inferiores; Fratura de pelve, coxa ou perna (<1 mês); Acidente vascular cerebral (1 mês); Politrauma (<1 mês); Lesão medular – paralisia (<1 mês).
Mulheres, 1 ponto	Uso de anticoncepcional ou terapia de reposição hormonal; Gravidez ou pós-parto (<1 mês); História inexplicada de natimorto, abortos de repetição (>3), prematuridade com toxemia ou desenvolvimento restrito.

Fontes: Okuhara et al. (2015), Caprini et al. (2008).

Tabela 2: Alocação dos grupos de risco segundo o escore de Caprini:	
Grupo de risco	**Pontuação**
Baixo	0 e 1 pontos
Moderado	2 pontos
Alto	3 e 4 pontos
Altíssimo	5 ou mais pontos

Fontes: Okuhara et al. (2015), Caprini et al. (2008).

Referências

1. Leblanc E, Querleu D, Narducci F, et al. Laparoscopic surgery in gynaecological oncology. In: ESGO, editor. ESGO Gynaecological Oncology Textbook. 3 ed. 2016.
2. Uccella S, Marconi N, Cromi A, et al. Minimally invasive surgery in gynaecological oncology. In: ESGO, editor. ESGO Gynaecological Oncology Textbook. 3 ed. 2016.
3. Querleu D, Leblanc E, Cartron G, et al. Audit of preoperative and early complications of laparoscopic lymph node dissection in 1000 gynecologic cancer patients. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 2006;195(5):1287-92.
4. Vergote I, Amant, F. Ovarian Tumors Guidelines. Leuven, Belgium: University Hospitals Leuven; 2013.
5. Bouillon K, Kivimaki M, Hamer M, et al. Measures of frailty in population-based studies: an overview. BMC Geriatrics. 2013;13(1):64.
6. Obermair A, McCartney A. Feasibility and safety of total laparoscopic radical hysterectomy. 2003(1074-3804 (Print)).
7. Mutch DG, Prat J. 2014 FIGO staging for ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. Gynecologic oncology. 2014;133(3):401-4.
8. Karateke A, Senol T, Karhramanoglu I. Perioperative patient care in gynaecological surgery. In: ESGO, editor. ESGO Gynaecological Oncology Textbook. 3 ed. 2016.
9. Okuhara A, Navarro TP, Procópio RJ, et al. Incidence of deep venous thrombosis and stratification of risk groups in a university hospital vascular surgery unit. Jornal Vascular Brasileiro. 2015;14:139-44.
10. Caprini J, Arcelus J, Reyna J. Effective risk stratification of surgical and nonsurgical patients for venous thromboembolic disease. Semin Hematol. 2008(0037-1963 (Print)).



ABORTAMENTO ESPONTÂNEO RECORRENTE

Natalia Ivet Zavattiero Tierno
Mariana Fonseca Roller Barcelos
Vinicius Medina Lopes

Risco de recorrência aumenta com a idade materna e o número de perdas consecutivas suficientes para o diagnóstico. Nenhum fator causal aparente é identificado. Chance de sucesso pode passar de 60% em gestação futura

47 Abortamento espontâneo recorrente

Natalia Ivet Zavattiero Tierno
Mariana Fonseca Roller Barcelos
Vinicius Medina Lopes

INTRODUÇÃO

Abortamento espontâneo recorrente (AER) é um dos temas mais difíceis na medicina reprodutiva, uma vez que sua etiologia é frequentemente desconhecida e as estratégias de diagnóstico e de tratamento baseado em evidências são escassas.

É classicamente definido como a ocorrência de três ou mais perdas gestacionais consecutivas, antes de 20 semanas de gestação, não incluindo gestação molar, ectópica e gestação química.[1] Entretanto, muitos especialistas e também a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM) consideram duas perdas consecutivas suficientes para o diagnóstico.[2]

É estimado que menos de 5% das mulheres terão dois abortamentos consecutivos, e apenas 1% dos casais terão três ou mais perdas.[3]

O risco de recorrência aumenta de acordo com a idade materna e número de perdas sucessivas, variáveis que devem ser levadas em conta no momento do planejamento terapêutico.[4,5] O risco de abortamento é maior em casais em que a idade da mulher é maior que 34 anos e a do homem maior que 40 anos, e o risco de futuros abortos aumenta a cada perda sucessiva, atingindo aproximadamente 40% após três perdas consecutivas.[6,7]

O AER tem sido diretamente associado a anomalias cromossômicas do casal, trombofilias maternas e anormalidades estruturais do útero, e indiretamente com disfunções imunológicas maternas e alterações endócrinas, sendo a Síndrome do Anticorpo Antifosfolípede (SAAF) a causa tratável mais importante de abortamentos de repetição.[8]

A evidência sobre o efeito de fatores de risco ambientais é conflitante e influenciada por dificuldades no controle de fatores de confusão e da imprecisão de dados sobre a exposição e a medida da dose de toxina. O tabagismo materno e o consumo de cafeína têm sido associados com um aumento do risco de abortamento espontâneo, em uma forma dose-dependente; no entanto, evidências atuais são insuficientes para confirmar esta associação.[9,10] Estudos retrospectivos recentes reportaram que a obesidade aumenta o risco de abortamento, esporádico e recorrente.[11,12]

CAUSAS

Alterações cromossômicas

a) No concepto:

Aproximadamente 60% de todos os abortos precoces estão associados a anomalias cromossômicas esporádicas, principalmente trissomias, sendo que a incidência aumenta com a idade materna.[3] No AER, a incidência de alterações genéticas no embrião é menor quando comparada ao abortamento esporádico.[13] A análise genética

embrionária é defendida por alguns autores, tendo em vista que em 40% dos casos encontra-se alterada.[14]

A probabilidade de se ter um alteração genética no concepto é inversa ao número de abortos da mulher.[15]

b) Nos pais:

Sabe-se que em 3% a 6% dos casos de AER um dos pais apresenta uma alteração cromossômica, sendo mais comum na mulher. A translocação é a alteração mais frequente, podendo ser recíproca ou robertsoniana.[16]

Nestes casos, os pais são fenotipicamente normais, mas há risco aumentado de alterações não balanceadas no concepto. A investigação é realizada através do cariótipo banda G.

O casal deve ser encaminhado para aconselhamento genético quando uma alteração é diagnosticada. A chance de ter um nascido vivo depende do cromossomo envolvido e do tipo de rearranjo.[3]

As opções terapêuticas são a Fertilização in vitro (FIV) com biópsia embrionária e análise genética pré-implantacional, com o intuito de transferir somente os embriões não afetados. Este tratamento não se justifica rotineiramente, já que não existem provas de que haja uma maior chance de nascido vivo na comparação à concepção natural. Por outro lado, diminui a chance de um novo abortamento.[17]

Em alguns casos, pode ser necessária a utilização de sêmen e/ou oócitos doados.

Alterações anatômicas

a) Alterações congênitas

As malformações müllerianas (septo uterino, útero bicorno, unicorno e didelfo) estão mais associadas a complicações no segundo trimestre, incluindo abortamento, parto prematuro, apresentação fetal anômala, entre outras.[3] A incidência em pacientes com AER é estimada entre 1,8% a 37,6%, e esta ampla faixa se deve à variação do método de seleção das pacientes e dos critérios diagnósticos utilizados.[1] Uma revisão concluiu que as alterações estão presente em 4,3% da população em geral e em 12,6% das pacientes com AER.[18] A avaliação da cavidade uterina é recomendada também para as pacientes com AER do primeiro trimestre. Pode ser realizada através da histerossalpingografia, de ressonância magnética, ecografia transvaginal 3D e, em alguns casos, histeroscopia e laparoscopia.[3] A alteração que possui o maior impacto negativo é o septo uterino, devido à insuficiência vascular no septo e a sua abordagem cirúrgica, quando indicada, se faz pela histeroscopia.[15] A associação do abortamento habitual com o útero arqueado não está confirmada.[19]

b) Pólipos, miomas e sinéquias

Os miomas submucosos e pólipos endometriais podem impedir a correta implantação embrionária devido à alteração anatômica e vascular da cavidade levando ao abortamento. Estes casos parecem se beneficiar de uma abordagem cirúrgica.[3] A associação dos miomas intramurais, os subserosos e as sinéquias com o AER sempre é motivo para debate e ainda não está bem esclarecida.[15]

c) Incompetência istmo-cervical

A incompetência istmo-cervical (IIC) é uma causa conhecida de abortamento no segundo trimestre e caracteriza-se por uma fraqueza congênita ou adquirida na junção do orifício interno cervical com o segmento inferior. Desta maneira, ocorre o esvaecimento e a cérvico-dilatação indolor durante o segundo trimestre e, menos frequentemente, nas primeiras semanas do terceiro trimestre, culminando com a protrusão e/ou rotura das membranas fetais, resultando em parto pré-termo.[20] Os fatores de risco são trauma cervical prévio (conização, dilatação cirúrgica do colo uterino), colagenoses, malformações do útero e colo.[15]

O diagnóstico é baseado na história pregressa de aborto indolor.[1] No entanto, alguns testes foram desenvolvidos na tentativa de diagnosticar ainda no período pré gestacional. Métodos simples como a passagem sem dificuldade e indolor de um cateter de Foley[16] ou de um dilatador cervical [8] (teste de Hegar positivo) por meio da cérvix, podem sugerir uma fraqueza cervical.

A histerossalpingografia revela-se adequada para o estudo do calibre da luz ístmica e, quando este apresenta uma largura superior a 8 mm, indicam incompetência funcional istmo-cervical.[21] Entretanto, outros autores consideram que somente larguras maiores que 10 mm são características de IIC.[22] A histeroscopia, também evidenciando, mesmo que subjetivamente, dilatação ístmica maior que 10 mm é indicativo de IIC.[23] Durante a gestação, a suspeita da IIC é avaliada com o auxílio da ultrassonografia transvaginal, através da medida da distância entre os orifícios interno e externo do colo.

Quando as alterações uterinas são graves e de difícil correção cirúrgica, a possibilidade de realizar FIV com útero de substituição deve ser conversada com a paciente.

Síndrome do anticorpo antifosfolípede

A Síndrome do Anticorpo Antifosfolípede (SAAF) é a causa mais comum de trombofilias adquiridas e está presente em aproximadamente 15% das pacientes com AER. A Síndrome está associada a outras complicações obstétricas, como parto prematuro, CIUR, pré eclâmpsia e Síndrome HELLP. A taxa de nascido vivo sem tratamento é de aproximadamente 10% e chega a 70 a 80% em pacientes que utilizam AAS e heparina.[1,19,24]

O mecanismo pelo qual os anticorpos antifosfolípedes causam morbidade gestacional incluem inibição da função e diferenciação do trofoblasto, ativação do complemento, resultando em uma resposta inflamatória local e, na gestação mais avançada, trombose nos vasos placentários. Estudos in vitro já demonstraram que os efeitos dos anticorpos antifofsfolípedes são neutralizados com heparina[1].

Para realizar o diagnóstico da SAAF, segundo o último consenso internacional, é preciso ter pelo menos um critério clínico associado a um laboratorial (Tabela 1).[25]

O tratamento de escolha consiste em 100mg de AAS ao dia e heparina subcutânea em dose profilática. Corticoides não melhoram as taxas de gravidez e estão associados a risco de hipertensão e diabetes.[3]

Tabela 1: Critérios para Definição de Síndrome do Anticorpo Antifosfolípede
Critérios clínicos
Trombose vascular: • Um ou mais episódios clínicos de trombose arterial, venosa, ou de pequenos vasos em qualquer tecido ou órgão **Morbidade gestacional:** • Uma ou mais morte inexplicável de feto morfologicamente normal após 10ª semana de gestação; • Um ou mais partos prematuros de um neonato morfologicamente normal antes da 34ª semana de gestação por pré-eclâmpsia severa, eclâmpsia ou insuficiência placentária; • Três ou mais abortos espontâneos consecutivos, inexplicáveis, antes da 10ª semana de gestação, excluídas anormalidades anatômicas, hormonais e cromossômicas paternas.
Critérios laboratoriais
Anticorpo anticoagulante lúpico: presente no plasma, em duas ou mais ocasiões separadas por intervalo de 12 semanas. **Anticorpo anticardiolipina:** presença de anticorpo IgG e IgM no soro ou plasma, em títulos moderados ou elevados: >40 U G ou M, >p99, em duas ou mais ocasiões separadas por intervalo de 12 semanas, mensurado por ELISA. **Antiβ2GP1:** Presença de anticorpo IgG e IgM no soro ou plasma (>p99), em duas ou mais ocasiões, separadas por intervalo de 12 semanas, mensurado por ELISA.

Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006;4:295-306.

Trombofilias inatas

As trombofilias inatas são definidas como uma predisposição genética ao tromboembolismo venoso, normalmente ocasionada por uma deleção ou alteração de uma proteína da coagulação.[26] As mais comuns são a mutação do fator V, mutação do gene da protrombina, mutação da metilenotetrahidrofolato redutase, deficiência da proteína C e S, e deficiência da antitrombina III.

Existe um grande número de artigos sobre a associação de trombofilias hereditárias e abortamento habitual, e a literatura é controversa. A associação acontece principalmente com perda fetal tardia e o mecanismo seria a trombose na circulação feto-placentária.[15] Por outro lado, as trombofilias são comuns na população em geral e a gran-

de maioria dessas mulheres tem uma gestação sem intercorrências.[16] O rastreamento das trombofilias em pacientes com AER não é recomendado por várias instituições até que mais estudos esclareçam melhor esta associação.[3,27,28]

Segundo a Academia Americana de Medicina Reprodutiva, a pesquisa de trombofilias hereditárias são justificadas quando a paciente tem histórico de trombose sem outro fator de risco (como cirurgia) ou um parente de primeiro grau com uma trombofilia diagnosticada ou suspeita.[3]

Fatores metabólicos e hormonais

É consenso que alterações hormonais devam ser investigadas e tratadas neste grupo de pacientes.[3] Com relação às disfunções tireoidianas, se o TSH estiver normal, não há necessidade de solicitar T4 livre, anticorpos antitireoglobulina ou anti-peroxidase.[29] Apesar de os níveis de TSH serem considerados normais para a população em geral, até aproximadamente 5.0mIU/L, considera-se elevado quando acima de 2,5 mIU/L para aquelas que desejam engravidar.[3,29]

Diabetes bem controlado não é um fator de risco para AER, mas quando não controlado está associado a abortamentos.[3]

A hiperprolactinemia leva a disfunções no eixo hipotálamo-hipófise-ovário, com alteração na foliculogênese, maturação oocitária e fase lútea curta. O uso de agonistas dopaminérgicos melhora os resultados gestacionais nestas pacientes.[30]

A progesterona tem um papel essencial no preparo endometrial para a implantação embrionária e manutenção da gestação. É um hormônio secretado pelo corpo lúteo na segunda fase do ciclo menstrual até a oitava semana de gestação e pela placenta, após este período.

A importância da progesterona na gravidez levou à hipótese de que sua deficiência poderia estar associada ao aborto recorrente.[31] Porém os métodos diagnósticos são limitados, a concentração plasmática da progesterona apresenta variação cíclica e não existe padrão bem definido de normalidade.[16]

A biópsia de endométrio não é recomendada por não ser confiável nem reproduzível pelo critério histopatológico. Estudos para marcadores endometriais estão em desenvolvimento e devem ser encorajados.[3] A administração de progesterona empírica mostrou benefícios em um estudo de metanálise, porém foi baseada em três pequenos estudos controlados.[32] Um estudo prospectivo, randomizado, duplo cego, controlado com placebo, foi publicado recentemente e não mostrou nenhum benefício no uso de progesterona micronizada vaginal 200mg, duas vezes ao dia, em paciente com AER.[31]

Infecções

Doenças infecciosas raramente são a causa de abortamento precoce, mas quando acontece normalmente está associado a bacteremia ou viremia grave.[1] Em uma publicação recente não foi encontrada nenhuma associação entre infecções agudas virais ou bacterianas e AER.[15] O rastreamento de rotina e o uso de antibióticos de modo empírico não são recomendados. [3,1]

Ao contrário de infecções sistê-

micas eventuais, a endometrite crônica (EC) tem sido associada ao AER. A EC é uma inflamação persistente do endométrio tipicamente assintomática, podendo às vezes cursar com leucorreia, dor pélvica e sangramento anormal.[33]

O método mais eficaz para seu diagnóstico é a biópsia endometrial com análise imuno-histoquímica mostrando infiltração de plasmócitos dentro do estroma endometrial.[33] Na histeroscopia podem ser observados hiperemia, edema estromal e presença de micropólipos.[33]

Os agentes causais podem sem vários, destacando-se *Enterococcus feacalis*, *Escherichia coli*, *Chlamydia, Mycoplasma* e Ureoplasma.[34] A prevalência de EC nas pacientes com AER é muito variada: há relatos na literatura apresentando valores entre 9% e 57%.

O tratamento é realizado com antibióticos e um dos protocolos utilizados é a doxiciclina na dose de 100 mg a cada 12 horas por 14 a 21 dias.[35] Quando tratada, a taxa de nascido vivo é semelhante à de mulheres não acometidas.[35]

Fator aloimune

Testes para células NK (natural killer) não devem ser oferecidos de rotina, pois a associação com AER ainda não está claramente definida e não há tratamento eficaz comprovado.[1]

Estudos com uso de imunomoduladores, imunoglobulina venosa e imunização com células paternas não se mostraram eficazes para o tratamento do AER e não são recomendados.[3,36]

CONCLUSÃO

Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento do AER nos últimos anos, em cerca de 50% a 75% dos casais com perdas gestacionais de repetição, nenhum fator causal aparente é identificado.

Deve-se enfatizar aos pacientes com abortamento habitual inexplicado que a chance de sucesso em uma gestação futura pode ultrapassar 60%-75%, a depender da idade materna e do número de perdas anteriores.

O valor do apoio psicológico em melhorar o resultado da gravidez não foi testado em estudo randomizado controlado. No entanto, outros têm sugerido que a participação em uma clínica dedicada à gravidez precoce tem efeito benéfico, embora o mecanismo não seja claro.

Referências

1. Royal College of Obstetrician and Gynaecologists. The investigation and treatment of Couples with Recurrent First-Trimestre and Second Trimester Miscarriage. Green-top Guideline No 17, April 2011.
2. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril 2013; 99(1):63-8.

3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril 2012 Nov; 98(5):1103-11.
4. Andersen AMN, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J and Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. BMJ 2000; 320: 1708-12.
5. Brigham SA, Conlon C and Farquaharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. Hum Reprod 1999; 14:2868-71.
6. De la Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicenter European study. Hum Reprod 2002; 17:1649-56.
7. Regan L, Braude PR, Trembath PL. Influence of past reproductive performanceon risk of spontaneous abortion. BMJ 1989; 299:541-5.
8. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence Based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. Hum Reprod 2006; 21(9):2216-22.
9. Rasch V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumpition: risk factors for spontaneous abortion. Acta Obstet Gynecol Scand 2003;82:182-8.
10. Peck JD, Leviton A, Cowan LD. A review of the epidemiologic evidence concerning the reproductive health effects of caffeine consumption: a 2000-2009 update. Food Chem Toxicol 2010;48:2549-76.
11. Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case control study. Hum Reprod 2004;19:1644-6.
12. Metwally M, Saravelos SH, Ledger WL, Li TC. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. Fertil Steril 2010;94:290-5.
13. M.D. Stephenson, K.A. Awartani, and W.P. Robinson. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case–control study. Hum Reprod 2002;17(2):446-52
14. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Kitaori T, Mizutani E. Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage. Hum Reprod 2012:27(8): 2297-2303.
15. Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J. Recurrent miscarriage: causes, evaluation and management. Postgrad Med J 2015;91:151-62.
16. Branch DW, Gibson M, Silver RM. Recurrent Miscarriage. N Engl J Med 2010;363:1740-7.
17. Idowu D, Merrion K, Wemmer N, Mash JG, Pettersen B, Kijacic D, et al. Pregnancy outcomes following 24-chromosome preimplantation genetic diagnosis in couples with balanced reciprocal or Robertsonian translocations. Fertil Steril 2015;103(4):1037-42.
18. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. Hum Reprod Update 2001;7(2):161-74.
19. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Suzumori N. Management of recurrent mis-

carriage. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2014;40(5): 1174–79.
20. Rozas A, Sampaio Neto LF. Incompetencia cervical conceito, diagnóstico e conduta. Rev Fac Ciênc Med Sorocaba 2003;5(2):1-9.
21. PobleteJA,CarvalhoI,Schulin-ZeithenC,HananiasN, Enriquez R, Oyarzún E. Cerclaje electivo y resultado perinatal. Rev Chil Obstet Ginecol 1998; 63:451-4.
22. Mattar R, Matheus ED, Amed AM, Camano L. Assistência à insuficiência istmocervical. Femina 1997; 25:51-3.
23. Duarte G, Cunha SP, Mauad Filho et al. Incompetência Istimo Cervical. In: Protocolos Condutas em Gestação de Alto Risco. 3ed., Ribeirão Preto:FUNPE-C;2003.p.85-88
24. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). BMJ 1997;314(7076):2537.
25. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006;4:295-306.
26. Davenport WB, Kutteh WH. Inherited Thrombophilias and Adverse Pregnancy Outcomes:A Review of Screening Patterns and Recommendations: A Review of Screening Patterns and Recommendations. Obstet Gynecol Clin North Am. 2014;41(1):133-44.
27. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schunemann, HJ. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012; 141(2):7S-47S.
28. Lockwood C, Wendel G, Silverman Practice bulletin no. 138: inherited thrombophilias in pregnancy. Obstet Gynecol 2013;122(3):706–17.
29. De Groot LJ, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(8):2543–65.
30. Hirahara F, Andoh N, Sawai K, Hirabuki T, Uemura T, Minaguchi H. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. Fertil Steril 1998;70:246-52.
31. Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, Seed PT, Small R, Quenby S, et al. PROMISE: first-trimester progesterone therapy in women with a history of unexplained recurrent miscarriages – a randomized, double-blind, placebo-controlled, international multicenter trial and economic evaluation. Health Technol Assess 2016;20(41):1-92.
32. Haas DM, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage. Cochrane Database Syst Rev 2008;(2):CD003511.
33. Kitaya D. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. Fertil Steril 2011;95(3):1156-58.
34. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Lepera A, Alfonso R, Indraccolo U, et al.

Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy Hum. Reprod 2015; 30(2): 323-330.
35. chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. Fertil Steril 2015;104(4): 927-31.
36. Porter TF, LaCoursiere Y, Scott JR. Imunotherapy for recurrent miscarriage. Cochrane Database Syst Rev 2006;(2):CD000112.



48 ULTRASSONOGRAFIA EM GINECOLOGIA

Adriana Gualda Garrido
Evaldo Trajano de Souza Silva Filho
Adilson Cunha Ferreira

Conhecimento da fisiologia pélvica é necessário para uma avaliação adequada. Deve-se observar posicionamento do útero, trompa, ovários e suas relações com os outros órgãos pélvicos

48 Ultrassonografia em ginecologia

Adriana Gualda Garrido
Evaldo Trajano de Souza Silva Filho
Adilson Cunha Ferreira

Neste capítulo abordaremos os aspectos fisiológicos e fisiopatológicos da ultrassonografia ginecológica. De um modo geral a ultrassonografia transvaginal tem sido o exame de escolha na avaliação ginecológica, sendo complementada pela ultrassonografia abdominal e pélvica sempre que necessário.

FISIOLOGIA UTERINA

Para uma adequada avaliação ginecológica é necessário o conhecimento da fisiologia pélvica.

Na pré-menopausa a melhor fase para uma avaliação ecográfica é a proliferativa precoce.

Na avaliação de rotina, devemos estar atentos à pelve desde a entrada no canal vaginal, onde anteriormente visualizamos a uretra e posteriormente o reto, até alcançarmos o colo uterino e em seguida o corpo. Devemos observar o posicionamento do útero, trompa, ovários e suas relações com os outros órgãos pélvicos.

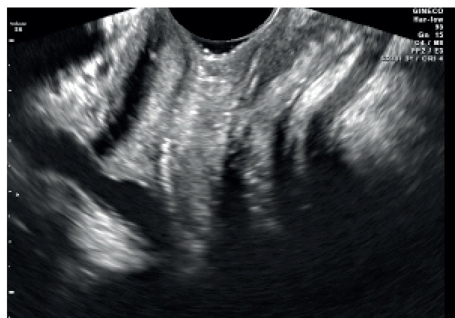


Fig. 1 Relação vagina uretra e reto

O útero é avaliado, no plano sagital, de um corno uterino ao outro, e no plano transverso, do colo ao fundo uterino.

A magnificação da imagem deve ser a maior possível, focando especialmente nas áreas de interesse.

Nem sempre essa avaliação é fácil, em função das diferentes posições do útero e pelas possíveis aderências, como no caso da endometriose e de cirurgias prévias.

Anatomicamente, o endométrio pode ser dividido em uma camada superficial ou funcional e uma camada basal profunda.

O endométrio deve ser medido em plano sagital, utilizando sempre uma imagem magnificada, e sua medida deve ser realizada na porção mais espessa, devendo ser descrita em milímetros.

O endométrio sofre influência direta dos hormônios ovarianos e responde de maneira cíclica com alterações facilmente reconhecíveis ao ultrassom.

A ultrassonografia transvaginal tem uma excelente correlação histológica.

As fases do endométrio que podem ser reconhecidas são: menstrual, proliferativa e secretora.

A fase proliferativa exibe uma aparência trilaminar, sendo que a parte hipoecoica corresponde a glândulas e ausência de secreção.

Em corte sagital, a camada basal mede de 4 mm a 8 mm

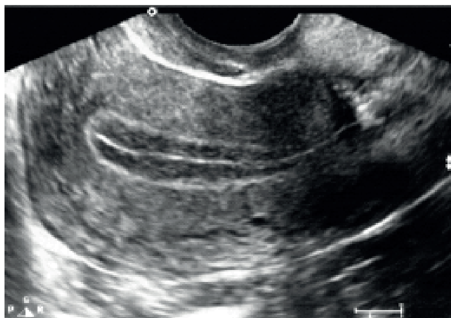


Fig. 2 Endométrio fase proliferativa-trilaminar

Com a ovulação e o aumento da produção de progesterona , a porção glandular passa a apresentar secreção, o leito vascular se torna edematoso e isto leva a um aumento na ecogenicidade da camada funcional. Esta fase mede de 7 mm a 14 mm.

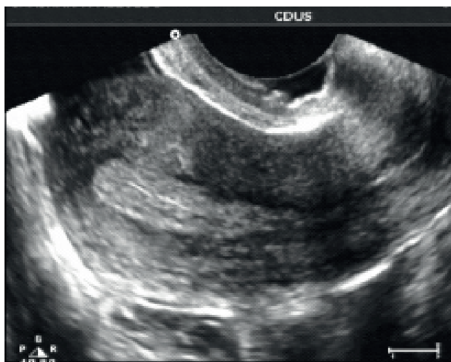


Fig. 3 Endométrio fase secretora

O corpo lúteo começa a regredir após 12 dias e se torna não funcional no décimo quarto dia após a ovulação. Com a redução dos níveis de progesterona, o endométrio perde seu suporte vascular, com subsequente necrose e descamação – fase menstrual.

Nesta fase ocorre a perda da camada glandular, permanecendo apenas a camada basal, que irá se regenerar em um novo ciclo. A aparência do endométrio é hiperecogênica e variável, dependendo da quantidade de sangue e coágulos presentes no momento do exame.

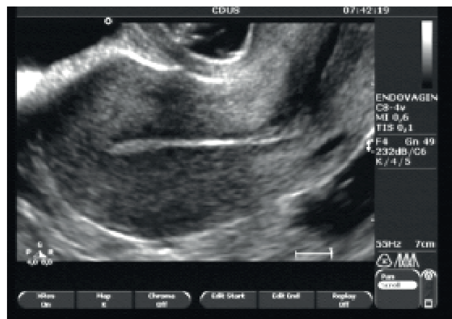


Fig. 4 Endométrio fase menstrual

Quando existe fluido dentro da cavidade, o líquido deve ser excluído da medida. Quando houver assimetria entre a camada anterior e posterior elas devem ser medidas em separado.

Quando o endométrio não puder se claramente identificado, deve ser referido como " não mensurável". A frequência de endométrios não mensuráveis gira em torno de 10%.

Quando existir uma patologia dentro do endométrio a espessura deve ser medida incluindo a lesão. No caso dos miomas, ele pode ser medido à parte e deve-se informar a distância entre o mioma e a serosa.

Quanto à ecogenicidade, o endométrio pode ser classificado como hiperecogênico, isoecogênico ou hipoecogênico em relação à ecogenicidade do miométrio.

Na pós-menopausa, sem as alterações cíclicas hormonais, o endométrio é atrófico e aparece no ultrassom como uma fina linha ecogênica medindo até 4 mm, sem uso de TH. Variações nesta espessura podem ne-

cessitar de avaliação complementar. Nas mulheres em uso de TH poderá haver uma alteração cíclica do endométrio, considerando normais valores de espessura até 9 mm. As avaliações ultrassonográficas das pacientes em uso de TH combinado fornecem um resultado mais preciso quando realizadas no final da fase do progestágeno.

Alguns estudos afirmam que em pacientes com sangramento e espessura endometrial com 5 mm ou menos, não há anormalidade presente.

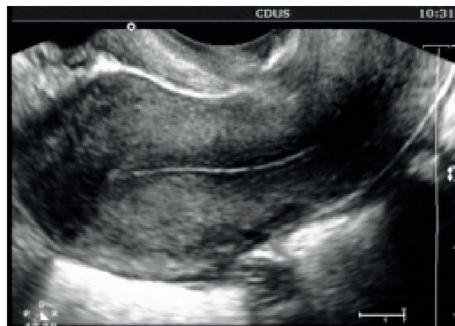


Fig 5. Endométrio atrófico

O tamoxifeno é um antiestrogênico não esteroidal usado como agente quimioterapêutico em mulheres com receptor de estrogênio positivo no tratamento do câncer de mama. Apesar de sua ação em competir com os receptores de estrogênio, ele tem um efeito positivo no endométrio em algumas pacientes. Pólipos endometriais, hiperplasias e câncer de endométrio são algumas das complicações associadas ao uso do tamoxifeno. Não há, no entanto, limites de normalidade. Pacientes na pós-menopausa sintomáticas, com sangramento, sempre necessitam de investigação adicional[3].

Todas as causas de sangramento na pós-menopausa, tais como hiperplasia endometrial, pólipos, efeito do tamoxifeno e carcinoma endometrial tem aparência similar. A presença de sangramento e o achado de alterações ultrassonográficas justifica uma avaliação adequada, com amostra endometrial.



Fig 6. Endométrio – Uso de tamoxifeno

Colo uterino:

Os cistos de Naboth são muito comuns, especialmente no ultrassom transvaginal, e são resultantes da obstrução e dilatação das glândulas endocervicais. Também são conhecidos como cistos de inclusão epitelial.

Os pólipos endocervicais também são causa de sangramento intermenstrual ou *spotting*.

PATOLOGIAS BENIGNAS

Sinéquias:

Nas endometrites, no puerpério ou após manipulação da cavidade uterina (dilatação e curetagem), o endométrio se mostra hiperecogênico, irregular. Pode haver a presença de debris, coleções fluidas, sempre associadas a clínica. São imagens mais adequadamente visualizadas com a sonohisterografia.

Pólipos:

Os pólipos endometriais são pedunculados ou sésseis, podem ser únicos ou múltiplos, e podem ser encontrados em 10% da população. Quando sintomáticos, o principal sintoma é o sangramento, mas uma grande parte pode ser assintomática.

No ultrassom aparece como espessamento focal, podendo estar circundado por fluido, o que facilita seu diagnóstico. A fase proliferativa é a ideal para o diagnóstico, pelas características do aspecto trilaminar e a presença de áreas hipoecogênicas, facilitando a visualização dos pólipos que se apresentam como nódulos hiperecogênicos.

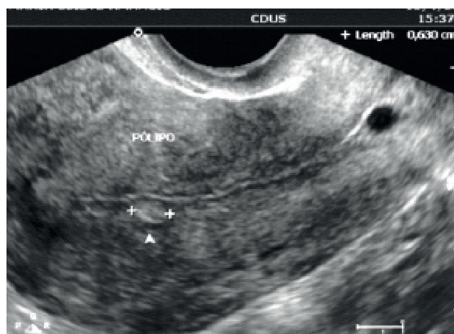


Fig 7 Pólipo endometrial

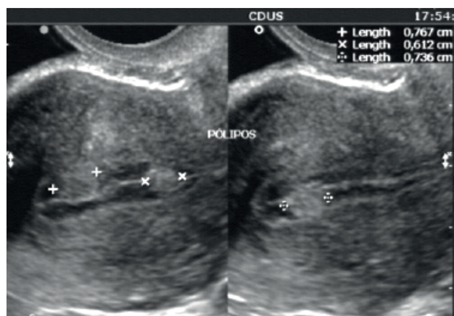


Fig 8 Pólipos endometriais

No período menstrual, a presença de coágulos e o sangramento ativo podem dificultar o diagnóstico.

A hiperplasia endometrial resulta do estimulo do estrogênio sobre o endométrio, sem a influência da progesterona e é causa frequente de sangramento. Na pré-menopausa, o ovário policístico, com suas alterações hormonais, e a obesidade podem ser causas da hiperplasia .

A pré e a perimenopausa, ciclos anovulatórios e o uso de estrógeno exógeno são as causas primárias da hiperplasia. Os achados ultrassonográficos infelizmente não são específicos e hiperecogenicidade com áreas microcísticas são achados comuns, mas não diretamente relacionados a hiperplasia.

Patologias miometriais:

A avaliação miometrial se inicia pela observação geral do miométrio, que deve ser classificado como homogêneo ou heterogêneo. As patologias miometriais podem ser localizadas, uma ou mais lesões ou difusas. Elas podem ser bem definidas, como os miomas, ou irregulares e de difícil definição, como na adenomiose.

Miomas podem ocorrer em 20% a 50% das mulheres, mais frequentemente em mulheres jovens e nas mulheres negras. É o tumor ginecológico mais frequente, podendo ser único. Mais comumente são múltiplos e, dependendo de sua localização, podem ser sintomáticos.

Os miomas podem ocorrer em vários locais, extrauterinos, como trompas, colo, vagina ou ligamentos pélvicos, mas sua localização mais comum sem dúvida é a uterina. Os mio-

mas são encapsulados ou exibem uma pseudocápsula que permite sua separação do miométrio que o circunda. Podem sofrer alterações vasculares levando à degeneração, o que muda seu aspecto.

Grandes miomas cervicais podem impedir ou dificultar os partos normais.

Os miomas intramurais, e principalmente subserosos, com seu crescimento podem causar fenômenos compressivos em órgãos adjacentes como bexiga, intestino, ligamentos, etc. Eles podem portanto estar relacionados a dismenorreia, queixas de disúria e constipação. Dores pélvicas agudas podem estar relacionadas a miomas grandes com quadros de degeneração ou a torção de miomas volumosos subserosos pediculados que antes eram assintomáticos.

Cada lesão identificada deve ser descrita quanto ao seu tamanho, a posição no útero e a localização. Isto não será possível nas lesões indefinidas devido à falta de regularidade. Quanto à localização no miométrio, as lesões podem ser anterior, posterior, fúndicas, lateral direita ou lateral esquerda. Podemos utilizar a classificação da FIGO para miomas:

0 = intracavitário, pediculado;
1 = submucoso, < 50% intramural ;
2 = submucoso, > ou igual a 50% intramural ;
3 = 100% intramural mas em contato com o endométrio;
4 = intramural;
5 = subseroso, > ou igual a 50% intramural ;
6 = subseroso, < 50% intramural ;
7 = subseroso pediculado;
8 = outros (cervical etc)

O tamanho deve ser estimado fazendo as três maiores medidas nos planos ortogonais. A menor distância entre o mioma e o endométrio (margem livre interna) e a menor distância entre o mioma e a serosa (margem livre externa) devem ser medidas.

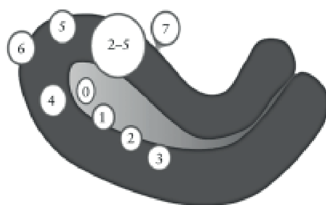


Fig 9. Classificação FIGO (UOG, 2015 Sep;46(3):284-98)

Ainda no caso de tratamento cirúrgico, na presença de útero com múltiplos miomas, com limites muitas vezes pouco precisos devido a sua proximidade, exames complementares como a RNM fornecerão dados mais precisos quanto a localização e número destes miomas.

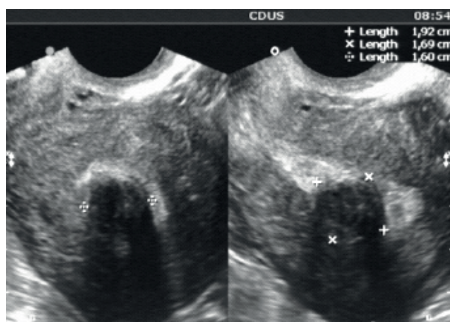


Fig 10. Mioma submucoso com calcificações

Adenomiose:

Adenomiose é causada pela proliferação do tecido estromal e glandular endometrial no miométrio, levando à formação de lesões mal definidas. Pode estrar presente em um ou mais locais do miométrio, ou envolver a maior parte dele. Mais frequentemente encontra-se dispersa no miométrio do que formando uma lesão delimitada. Pode também estar presente em uma parte do endométrio, formando uma lesão focal.

As características ultrassonográficas observadas são: aumento global do útero, principalmente na adenomiose difusa, assimetria das paredes uterinas, calcificações difusas e em forma de "leque", cistos miometriais com halos ecogênicos, cistos subendometriais, linhas hiperecogênicas subendometriais, zona juncional irregular ou mal definida.

Em mais de 65% dos casos existe uma importante associação entre miomas e adenomiose.

As lesões irregulares por definição são difíceis de ser delineadas e as medidas podem ser pouco acuradas. Pode-se estimar subjetivamente a percentagem do miométrio envolvido. Se menos de 50% dele estão envolvidos, a lesão pode ser referida como localizada; se mais de 50%, como miodifusa. Para fins pré-operatórios, o percentual envolvido em cada localização deve ser informado.

Os achados clínicos geralmente estão associados a dismenorreia, útero aumentado e sangramento irregular. O diagnóstico é usualmente clínico, mas tem-se tornado mais efetivo com o avanço tecnológico dos métodos de imagens, sobretudo a ultrassonografia.

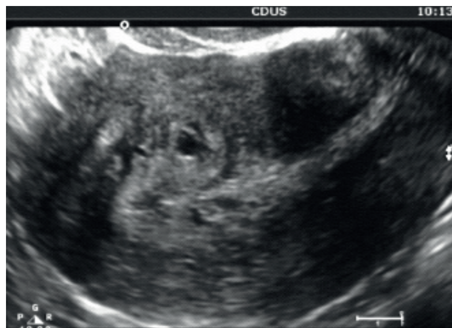


Fig. 11 Adenomiosea

Malignidades uterinas:

Além do carcinoma de endométrio, as malignidades são raras e incluem sarcomas e linfomas.

Os sarcomas podem ter características indistintas dos miomas, mas podem se apresentar como uma massa irregular vascularizada, com superfície externa regular ou irregular, frequentemente com áreas anecoides devido a necrose.

Carcinoma endometrial:

O adenocarcinoma de endométrio é um dos tipos mais comuns de câncer na atualidade, principalmente em países desenvolvidos.

O diagnóstico é usualmente clínico e a maioria das pacientes apresenta sangramento na pós menopausa. Amostras endometriais são obtidas e cerca de 1/3 das pacientes apresentam carcinoma de endométrio.

Como o diagnóstico é feito pela sintomatologia clínica e amostra endometrial o papel do ultrassonogra-

fia é secundário. Na ultrassonografia, o câncer de endométrio usualmente se apresenta como um espessamento não específico do endométrio (acima de 4 mm sem TH ou acima de 9 mm com TH), podendo ser hiperecogênico ou de ecogenicidade mista. Com o uso dos novos aparelhos de ultrassonografia e a experiência dos observadores, tem se demonstrado uma boa capacidade de predizer a profundidade da invasão miometrial e alguns trabalhos mais recentes tentam correlacionar com a invasão cervical o que modifica não só estadiamento, mas a abordagem destes tumores.

A ultrassonografia transvaginal tem sido utilizada como uma importante ferramenta de *screening,* especialmente em pacientes de alto risco, como pacientes com história de hiperplasia endometrial, aquelas em uso de terapia com tamoxifeno, pacientes obesas, ou aquelas com histórico familiar de patologias malignas de ovário e mamas.

Fertilidade:

Os métodos de imagem desempenham importante papel na avaliação e tratamento de pacientes inférteis.

Nos ciclos induzidos, a avaliação do endométrio, assim como a avaliação do crescimento folicular, são de fundamental importância.

O uso do ultrassom na captação de óvulos tem-se mostrado na prática diária um método menos invasivo do que os utilizados anteriormente, como laparoscopia, técnicas transvesicais etc. Patologias como sinéquias uterinas podem ser suspeitadas quando avaliamos o endométrio em diferentes fases do ciclo, permanecendo um aspecto hiperecogênico, que pouco se modifica com o estimulo hormonal cíclico e que em determinados casos pode exibir, na presença de pequena coleção líquida, traves facilmente identificáveis à ultrassonografia.

Na avaliação uterina com informação de posição, mobilidade, dimensões e identificação de patologias como miomas, pólipos, adenomiose, identificação de anomalias congênitas utilizando a técnica tridimensional tem sido utilizada como importante ferramenta de avaliação.

Na avaliação da espessura endometrial, aparência trilaminar, IP da artéria uterina como possíveis marcadores da receptividade endometrial. Na presença de muco no canal cervical, como um sinal favorável.

Nas trompas, anormalidades tubárias, tais como hidrossalpinge ou espessamento.

Nos ovários, a avaliação da reserva ovariana realizada entre o 1° e 5° dia do ciclo, com a contagem de folículos antrais, identificação de tumores, cistos, endometriomas, identificação de ovários policísticos, além de posicionamento em relação ao fórnice vaginal, mobilidade, e ainda permitir o monitoramento da ovulação.

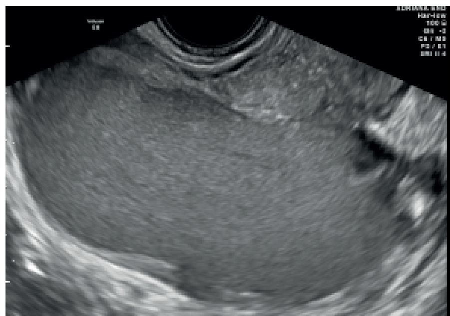


Fig. 12



Fig. 13 Hidrossalpinge 3D live

Ovários policísticos:

O diagnóstico ecográfico dos ovários policísticos, segundo os critérios estabelecidos no último consenso, ampliou o espectro clínico da SOP, levando a uma redução do número de casos diagnosticados como hirsutismo idiopático e anovulação idiopática. Para uma avaliação adequada dos ovários, o examinador deve realizar uma varredura nos três planos ortogonais, com contagem e avaliação dos diâmetros médios foliculares. Como em toda a avaliação ultrassonográfica, a magnificação adequada da imagem é fundamental.

Definição e observações importantes da avaliação ultrassonográfica dos ovários policísticos, segundo o consenso de Rotterdam, 2013:

1 – O ovário policístico deve apresentar pelo menos um dos seguintes critérios: 12 ou mais folículos medindo entre 2mm e 9 mm de diâmetro OU aumento do volume ovariano (Vol >10 cm3). Se existir um folículo dominante (> 10 mm) ou a presença de um corpo lúteo o exame deve ser repetido no próximo ciclo.
2 - A aparência subjetiva do OP, não pode substituir esta definição. A distribuição folicular deve ser omitida, assim como achados de aumento da ecogenicidade do estroma ou de seu volume
3 – Um ovário apenas apresentando estas características ou apresentando pelo menos um desses critérios é suficiente para definir um OP
4 – Estas definições não se aplicam a mulheres em uso de contraceptivos hormonais, quando ocorre redução do volume ovariano.
Algumas recomendações técnicas:

- Equipamentos adequados e examinador treinado
- A via de escolha é a transvaginal
- Mulheres com ciclos regulares devem ser avaliadas na fase folicular precoce (dia 3-5). Mulheres com ciclos irregulares, de forma aleatória
- O cálculo do volume ovariano deve ser feito usando a fórmula (0,5 x comprimento x espessura x largura)

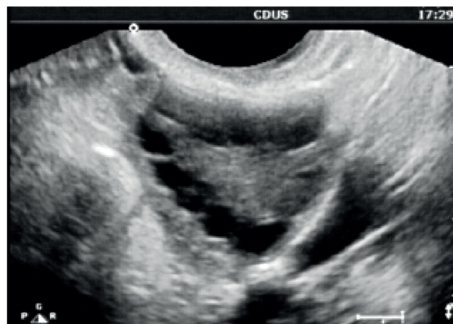


Fig. 14 Ovário policístico

Massas pélvicas:

O exame da cavidade pélvica requer experiência do examinador, não havendo uma via ideal para a avaliação. De um modo geral , a via transvaginal é preferida para visualização dos ovários e das massas pélvicas devido a qualidade da imagem fornecida nesta frequência, mas a via abdominal é extremamente importante, quando nos fornece uma visão mais ampla da pelve, permitindo inclusive a visualização de outros órgãos abdominais e suas associações.

Informações importantes devem ser obtidas no momento de um exame ultrassonográfico, como idade, data da ultima menstruação, uso de métodos contraceptivos, uso de TH, uso de indutores da ovulação e sintomas e sinais importantes (indicação do exame). É importante o conhecimento da história pessoal e familiar de câncer, assim como cirurgias prévias.

Alterações fisiológicas do ciclo menstrual:

Durante um ciclo menstrual normal a mulher desenvolve um folículo maduro (às vezes mais de um), e vários pequenos folículos. O folículo maduro é bem identificado no meio do ciclo e mede cerca de 20 mm. Após a ovulação, uma abundante vascularização dá início a uma hemorragia e o corpo lúteo se desenvolve adquire, em média, o tamanho de 15 mm, mas em alguns casos pode chegar de 25mm a 30 mm, muitas vezes com aparência totalmente cística, ou uma aparência bastante heterogênea pela presença de conteúdo hemático. Mulheres no menacme, sem uso de contraceptivos hormonais, podem apresentar imagens císticas uniloculares de 25 mm a 30 mm que devem ser consideradas como normais (funcionais).

O ovário normal de uma mulher em idade reprodutiva exibe uma aparência variável conforme as fases do ciclo, incluindo múltiplos folículos, um ou mais folículos dominantes e o corpo lúteo. Na ultrassonografia os folículos se apresentam como múltiplas pequenas imagens anecoicas, de paredes finas, redondas ou ovais .

Após a ovulação, o folículo dominante dá lugar ao corpo lúteo tipicamente cístico, com paredes pouco mais espessas, com margens internas irregulares e medindo geralmente menos que 30 mm. Ele usualmente exibe ecos internos (aparência "rendada" ou em "teia de aranha").

Quando a foliculogênese cessa, os ovários diminuem de tamanho após a menopausa. Na ultrassonografia, os ovários se apresentam pequenos e homogêneos em sua ecotextura. Os folículos pequenos se tornam cada vez menos visíveis com o avançar da menopausa. Alguns pequenos cistos são observados no início da menopausa e principalmente na fase de transição, e correspondem a eventos ovulatórios ocasionais, ou pequenos cistos tubários ou paraovarianos. Mesmo na menopausa tardia, quando o escape de uma ovulação é pouco provável de ocorrer, pequenos cistos com até 10 mm podem ser identificados em mais de 21% das pacientes na menopausa.

O objetivo da avaliação de massas pélvicas é analisar as características ultrassonográficas que nos permitem classificá-las como benignas

ou malignas. A maioria das mulheres com massas anexiais não tem câncer. Identificar as mulheres com massas benignas é importante para se evitar as morbidades e custos desnecessários. Por outro lado, identificar as massas malignas tem como principal objetivo não retardar o tratamento e encaminhamento para centros especializados.

Para caracterizar a patologia ovariana como benigna ou maligna, vários modelos preditivos e biomarcadores têm sido utilizados para otimizar a acurácia diagnóstica. Eles incluem scores baseados na aparência morfológica das massas usando a ultrassonografia, uma análise de risco incluindo dosagem de CA 125, estado menopausal e achados ultrassonográficos (índice de risco de malignidade – RMI), e modelos matemáticos mais recentes usando regressão logística e redes neurais.

Em 2000, foi publicado o primeiro estudo do grupo IOTA na tentativa de uniformizar os achados ultrassonográficos das massas anexiais, permitindo o reconhecimento de determinadas características tumorais e uma forma única de descrevê-las, independentemente da experiência do examinador.

Características morfológicas:

Septo: É definido com um fio fino de tecido que vai de uma parede interna a outra de uma cavidade cística. Um septo incompleto (comum nas hidrossalpinges) é definido como um fio de tecido que se origina de uma parede interna, mas não se completa em determinados planos.

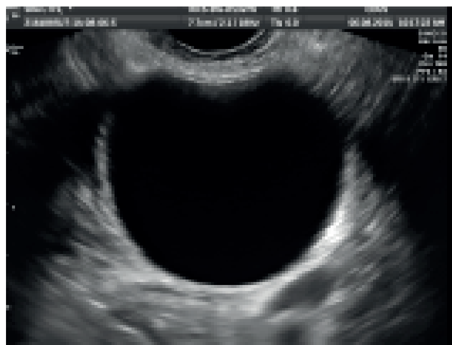
Conteúdo sólido: É todo conteúdo que exibe ecogenicidade semelhante a tecido (como miométrio, miomas, estroma ovariano etc). Estas imagens podem ser diferenciadas de coágulos e conteúdo amorfo, tanto pelas manobras de mobilização, como pelo uso do doppler colorido, baseado na premissa de que todo tecido sólido é potencialmente vascularizado e que os coágulos, diferentemente dos tecidos sólidos, são móveis. Em caso de dúvida devemos sempre classificar a imagem como projeção sólida.

Projeções papilares: Qualquer projeção sólida para dentro de uma cavidade cística com uma altura maior ou igual a 3 mm

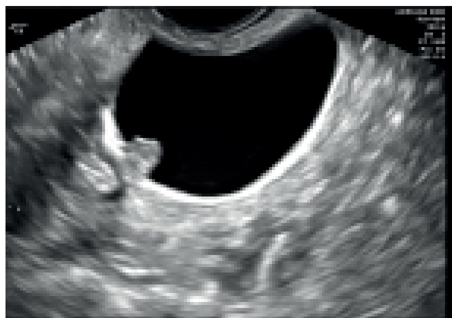
Sombra acústica: presença de calcificações que geram uma sombra acústica posterior

Ascite: Presença de fluido visível na cavidade fora do fundo de saco de Douglas.

Todas as massas anexiais podem ser classificadas qualitativamente em uma das seis categorias:



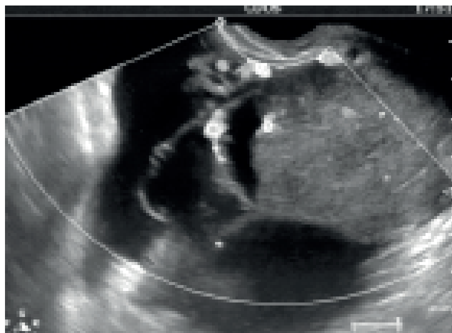
1. Unilocular cística: imagem císticas, sem septos, sem irregularidades ou partes sólidas



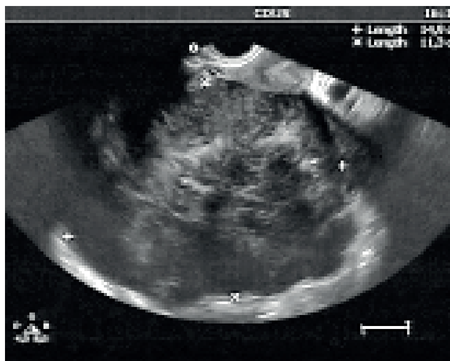
2. Unilocular sólida: cisto com loja única, exibindo componente sólido ou pelo menos uma projeção papilar em seu interior



3. Multilocular cística: Um cisto contendo pelo menos um septo completo, sem componentes ou projeções sólidas.



4. multilocular sólida: Cisto contendo pelo menos um septo completo , imagem de conteúdo sólido ou pelo menos uma projeção sólida.



5. Tumor sólido: componente sólido que ocupa pelo menos 80% da massa. Um tumor sólido pode conter projeções papilares em pequenas áreas císticas que estejam presentes no tumor

6. Não classificadas: devido à dificuldade de visualização (por exemplo, uma grande sombra acústica)

Todas as medidas devem ser feitas em três planos. Todas as projeções papilares devem ser medidas em dois planos perpendiculares: altura e base. Nas imagens císticas multiloculadas, o número de loculações deve ser contado.

Nas massas multiloculares sólidas e nos sólidos, o maior componente sólido deve ser medido em três diâmetros.

A avaliação do fluxo ao *doppler* colorido deve ser pesquisada em todas as projeções

O tumor deve ser avaliado em toda a sua extensão com o uso do *doppler* colorido (janela de cor) e deve ser classificado segundo o critério proposto:

score 1 : nenhum fluxo na imagem
score 2 : fluxo mínimo detectado
score 3: fluxo moderado detectado
score 4: fluxo intenso presente.

Uma vez classificadas segundo estes critérios ultrassonográficos, as imagens poderão ser classificadas como benignas ou malignas utilizando-se os modelos de regressão logística ou o sistema de regras simples. Estes modelos são baseados na identificação das principais características presentes nas massas benignas e malignas a partir de ultrassonografias realizadas previamente à cirurgia e usando como padrão ouro o resultado histopatológico dos espécimes cirúrgicos.

Os modelos de regressão logística analisam 6 parâmetros clínicos e ecográficos (Lr1) e 12 parâmetros clínicos e ecográficos (Lr2).

O sistema de regras simples se baseia na identificação de pelo menos uma caraterística benigna dentre as cinco mais frequentes nas massa benignas e nenhuma maligna (massa classificada como benigna) ou a presença de pelo menos uma característica maligna e nenhuma benigna (massa classificada como maligna)

Tabela 1 - Regras Simples (UOG, 2008; 31: 681-690)

Rules for predicting a malignant tumor (M-rules)		Rules for predicting a benign tumor (B-rules)	
M1	Irregular solid tumor	B1	Unilocular
M2	Presence of ascites	B2	Presence of solid components where the largest Solid component has a largest diameter < 7 mm
M3	At least four papillary structures		
M4	Irregular multilocular solid tumor with largest diameter > 100 mm	B3	Presence of acoustic shadows
		B4	Smooth multilocular tumor with largest diameter < 100 mm
M5	Very strong blood flow (color score 4)	B5	No blood flow (color score 1)

If one more M-rules apply in the absence of a B-rule, the mass is classified malignant. If one or more B-rules apply in the absence of an M-rule, the mass is classified as benign. If both M-rules apply, the mass cannot be classified. If no rule applies, the mass cannot be classified

Estes modelos de regressão logística e o sistema de regras simples podem ser utilizados de forma prática através de aplicativos gratuitos para sistemas androide ou IOS, denominado IOTA MODELS, que uma vez assinaladas as características observadas no exame, será automaticamente calculado um risco de malignidade nas regressões logísticas, ou a massa será classificada como benigna ou maligna pelo sistema de regras simples.

O sistema de regras simples é capaz de classificar corretamente 77% das massas anexiais.

ENDOMETRIOSE

A endometriose é uma patologia ginecológica comum, que afeta cerca de 5% das mulheres. A doença pode estar localizada em vários pontos do organismo, sendo a pelve o principal deles. Na pelve, afeta principalmente os ovários, o peritônio pélvico, fundo de saco de Douglas, reto, retossigmoide, septo retovaginal, ligamentos uterossacros, vagina, bexiga e ureteres.

A endometriose é classificada como superficial (geralmente não visível por métodos de imagem), ovariana na forma de endometriomas e profunda, com lesões que podem-se implantar por toda a pelve.

O diagnóstico específico da doença, nos diversos locais da pelve e abdome, é fundamental para a defi-

nição da estratégia de tratamento.

Métodos de imagens não invasivos são necessários para mapear a localização e extensão das lesões de endometriose, sendo a ecografia considerada método de primeira linha na avaliação.

O exame de mapeamento da endometriose inclui uma avaliação de abdome, pelve, parede abdominal e transvaginal.

A pelve é anatomicamente dividida em compartimentos anterior e posterior e as lesões são pesquisadas como nodulares hipoecogênicas e de conteúdo cístico.

A presença de aderências pélvicas é suspeitada pelas imagens que envolvem ovários muito próximos entre si e de localização retrouterina, aderências entre segmentos de alças, de acordo com sua localização e aspecto, mas também por meio de manobras que avaliam a mobilidade das estruturas.



Fig.15 Lesão de endometriose profunda sigmoide

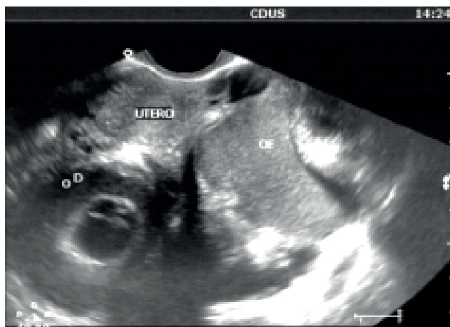


Fig.16 Útero e ovários aderidos



Fig.17 Lesão de endometriose em reto

Referências

1. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria: clinically suspected adnexal masses. http://www.acr.org/ SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/app_criteria/pdf/ ExpertPanelon WomensImaging/ SuspectedAdnexalMassesDoc11.aspx.
Accessed September 2009.
2. Valentin L, Ameye L, Jurkovic D, et al. Which extrauterine pelvic masses are difficult to correctly classify as benign or malignant on the basis of ultrasound findings and is there a way of making a correct diagnosis? Ultrasound Obstet Gynecol. 2006;27(4):438Y444.
3. Barney SP, Muller CY, Bradshaw KD. Pelvic masses. Med Clin North Am. 2008;92(5):1143Y1161, xi.
4. Allison KH, Swisher EM, Kerkering KM, Garcia RL. Defining an appropriate threshold for the diagnosis of serous borderline tumor of the ovary: when is a full staging procedure unnecessary? Int J Gynecol Pathol. 2008;27(1):10Y17.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion: number 280, December 2002. The role of the generalist obstetrician--gynecologist in the early detection of ovarian cancer.
Obstet Gynecol. 2002;100(6):1413Y1416.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Management of adnexal masses. Obstet Gynecol. 2007; 110(1):201Y214.
7. Guerriero S, Ajossa S, Mais V, Angiolucci M, Paoletti AM, Melis GB.Role of transvaginal sonography in the diagnosis of peritoneal inclusioncysts. J Ultrasound Med. 2004;23(9):1193Y1200.
8. Guerriero S, Alcazar JL, Pascual MA, et al. Diagnosis of the mostfrequent benign ovarian cysts: is ultrasonography accurate andreproducible? J Womens Health (Larchmt). 2009;18(4):519Y527.
9. Savelli L, Ghi T, De Iaco P, Ceccaroni M, Venturoli S, Cacciatore B. Paraovarian/paratubal cysts: comparison of transvaginal sonographic and pathological findings to establish diagnostic criteria. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006;28(3):330Y334.
10. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I; International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. Ultrasound Obstet Gynecol. 2000;16(5):500Y505.
11. Timor-Tritsch IE, Goldstein SR. The complexity of a Bcomplex mass[and the simplicity of a Bsimple cyst[. J Ultrasound Med. 2005;24(3): 255Y258.
12. Valentin L. Use of morphology to characterize and manage common adnexal masses. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2004;18(1): 71Y89.
13. Kurjak A, Shalan S, Kupesic S, Predanic M, Zalud I, Breyer B, Jukic S. Transvaginal color Doppler sonography in the assessment

of pelvic tumor vascularity. Ultrasound Obstet Gynecol 1993;3:137–54
14. Kurjak A, Kupesic S. Transvaginal color Doppler and pelvic tumor vascularity: lessons learned and future challenges. Ultrasound Obstet Gynecol 1995;6:145–59
15. Tekay A, Jouppila P. Controversies in assessment of ovarian tumors with transvaginal color Doppler ultrasound. Acta Obstet Gynecol Scand 1996;75:316–29
16. Valentin L, Hagen B, Tingulstad S, Eik-Nes S. Comparison of 'pattern recognition' and logistic regression models for discrimination between benign and malignant pelvic masses: a prospective cross validation. Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 18: 357–365.
17. Timmerman D. The use of mathematical models to evaluate pelvic masses; can they beat an expert operator? Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2004; 18: 91–104.
18. Van Calster B, Timmerman D, Bourne T, Testa A, Van Holsbeke C, Domali E, Jurkovic D, Neven P, Van Huffel S, Valentin L. Discrimination between benign and malignant adnexal masses by specialist ultrasound examination versus serum CA-125. J Natl Cancer Inst 2007; 99: 1706–1714.
19. Timmerman D, Schwarzler P, Collins WP, Claerhout F, Coenen M, Amant F, Vergote I, Bourne TH. Subjective assessment of adnexal masses with the use of ultrasonography: an analysis of interobserver variability and experience. Ultrasound Obstet Gynecol 1999; 13: 11–16.
20. Moore J, Copley S, Morris J, Lindsell D, Golding S, Kennedy S. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. Ultrasound Obstet Gynecol 2002;20: 630–634.
21. Bazot M, Thomassin I, Hourani R, Cortez A, Darai E. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for deep pelvic endometriosis. Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 24: 180–185.
22. Abrao MS, Goncalves MO, Dias JA Jr, Podgaec S, Chamie LP, Blasbalg R. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. Hum Reprod 2007; 22: 3092–3097.
23. Bazot M, Malzy P, Cortez A, Roseau G, Amouyal P, Darai E. Accuracy of transvaginal sonography and rectal endoscopic sonography in the diagnosis of deep infiltrating endometriosis. Ultrasound Obstet Gynecol 2007; 30: 994–1001.
24. Goncalves MO, Podgaec S, Dias JA Jr, Gonzalez M, Abrao MS. Transvaginal ultrasonography with bowel preparation is able to predict the number of lesions and rectosigmoid layers affected in cases of deep endometriosis, defining surgical strategy. Hum Reprod 2010; 25: 665–671.
25. Ng EH, Tang OS, Ho PC. The significance of the number of antral follicles prior to stimulation in predicting ovarian responses in an IVF programme. Hum Reprod 2000; 15: 1937–1942.
26.Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Census Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to

polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2004; 81: 19–25.
27. Bromley B, Shipp TD, Benacerraf B. Adenomyosis: sonographic findings and diagnostic accuracy. J Ultrasound Med 2000; 19: 529–534.
28. Reinhold C, Atri M, Mehio A, Zakarian R, Aldis AE, Bret PM. Diffuse uterine adenomyosis: morphologic criteria and diagnostic accuracy of endovaginal sonography. Radiology 1995; 197: 609–614.
29. Alcazar JL, Castillo G, M´ınguez JA´ , Gala´n MJ. Endometrial blood flow mapping using transvaginal power Doppler sonography in women with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 21: 583–588.
30. Timmerman D, Verguts J, Konstantinovic ML, Moerman P, Van Schoubroeck D, Deprest J, van Huffel S. The pedicle artery sign based on sonography with color Doppler imaging can replace second-stage test in women with abnormal bleeding. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 22: 166–171.
31. Fleischer AC, Shappell HW. Color Doppler sonohysterography of endometrial polyps and submucosal fibroids. J Ultrasound Med 2003; 22: 601–604
32. Fleischer AC, Shappell HW, Parker LP, Hanemann C. Color Doppler sonography of endometrial masses. J Ultrasound Med 2002; 21: 861–865.
33. Van den Bosch, Dueholm M, Leone FP, Valentin L, Rasmussen CK, Votino A, Van Schoubroeck D, Landolfo C, Installé AJ, Guerriero S, Exacoustos C, Gordis S ,Benacerraf B et al Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from thr Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. Ultrasound Obstet Gynecol; 2015 Sep:46(3): 284-98
34. F.P.G Leone, D. Timmerman, T. Bourne, L. Valentin, E. Epstein, S.R. Goldstein, H. Marret, A.K. Parsons, B. Gull, O. Istre, W. Sepulveda, E. Ferrazzi, T. Van dem Bosch Terms, definitions and measurementes to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions : a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. Ultrasound Obstet Gynecol;2010 Jan:35(1):103-112
35. Adam H.Balen, Joop S.E.Laven, Seang-Lin TAn and Didier Dewailly Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. Human Reproduction Update; 2003 9(6):505-514